

**ANNA CAROLINA DE MORAES BRAGA**

**DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE COINFECÇÕES PELOS VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA, HEPATITE B, HEPATITE C E LINFOTRÓPICO DE  
CÉLULAS T HUMANAS EM PACIENTES PORTADORES DE HANSENÍASE**

Dissertação apresentada para a obtenção  
de título de mestre em Medicina Interna, Setor  
de Ciências da Saúde da Universidade Federal  
do Paraná

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Iara José Messias  
Reason

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Mara  
Cesário Pereira Maluf

CURITIBA

2005

Braga, Anna Carolina de Moraes

Determinação da Prevalência de Co-infecções pelos Vírus da Imunodeficiência Humana, Hepatite B, Hepatite C e Linfotrópico de Células T Humanas em Pacientes Portadores de Hanseníase / Anna Carolina de Moraes Braga - Curitiba, 2005.

v, 107f.

Dissertação (Mestrado) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Hanseníase. 2. Co-infecções. 3. Universidade Federal do Paraná

*AO ÁLVARO meu companheiro de todos os momentos  
pelo incentivo, carinho, amor e confiança, sempre presente  
e imprescindível para a realização dos meus objetivos.*

*A MEUS PAIS, Rachel e Luiz Fernando (in memoriam)  
pelo exemplo e oportunidades que tive na vida.*

## AGRADECIMENTOS

Registro aqui meus agradecimentos a todos os colegas que incentivaram e colaboraram para a realização deste trabalho e especialmente a:

- À Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Iara José Messias Reason, pela orientação, conhecimento, seriedade, confiança, sensibilidade, e estímulo ininterrupto para a conclusão deste estudo.
- À Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Maluf, co-orientadora deste estudo pela atenção, objetividade e competência.
- Aos amigos da LABLIFE, pelo material fornecido para realização desta pesquisa.
- Às farmacêuticas-bioquímicas e amigas Alessandra Senhorinho Ferrari, Elizabete Regina Vieira, Noely Kajiwarra e Patrícia Torques Pesenti pela participação na realização dos exames, incentivo e amizade.
- A todos os funcionários do Serviço de Hemoterapia pelo estímulo e confiança, em especial à Gisele Faccioli e Eloir F. de Paula pela coleta das amostras de sangue, dedicação e carinho com os pacientes.
- Ao Dr. Luiz Carlos Sobania pelo incentivo e colaboração na realização do estudo na Secretaria Estadual de Saúde.
- A Daisy e demais funcionários da Seção de Coleta do Serviço de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR pela coleta dos pacientes do Ambulatório de Dermatologia do HC-UFPR.
- Aos funcionários do CRE-Barão em especial a Dr<sup>ª</sup> Ewalda, a Dilma e Marli pela valiosa colaboração no encaminhamento de pacientes para o estudo.
- Aos funcionários do Hospital de Dermatologia Sanitária do Paraná em especial ao Dr. Nilson Ribas (ex-diretor clínico), à enfermeira Bernadete e à Irmã Dorly pela atenção dispensada para viabilizar a participação dos pacientes internados.
- Ao estatístico Carlos Ramos, pela orientação e competência ao analisar os dados.
- Aos médicos e funcionários do Ambulatório de Dermatologia do HC-UFPR pelo encaminhamento dos pacientes.
- Aos funcionários do Laboratório de Imunopatologia do Departamento de Patologia Médica do HC-UFPR pelo auxílio na separação e armazenamento das amostras.
- Aos pacientes pela participação no estudo.

*De tudo ficaram três coisas:  
A certeza de que estava sempre começando,  
A certeza de que era preciso continuar,  
E a certeza de que seria interrompido antes de terminar.  
Fazer da interrupção um caminho novo,  
Fazer da queda um passo de dança,  
Do medo, uma escada,  
Do sonho, uma ponte,  
Da procura, um encontro.*

*Fernando Pessoa*

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	x
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	xii
<b>RESUMO</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	3
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	5
2.1 OBJETIVO GERAL .....	5
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	6
3.1 HISTÓRICO .....	6
3.2 ETIOLOGIA .....	7
3.3 EPIDEMIOLOGIA .....	8
3.4 FORMAS CLÍNICAS E TRATAMENTO DA HANSENÍASE .....	10
3.5 PATOGÊNESE .....	14
3.6 CO-INFECÇÕES .....	17
3.6.1 Hanseníase e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) .....	18
3.6.2 Hanseníase e o Vírus da Hepatite B .....	21
3.6.3 Hanseníase e o Vírus da Hepatite C .....	26
3.6.4 Hanseníase e o Vírus Linfotrópico da Células T Humanas I e II (HTLV I+II).....	28
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	31
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES .....	31
4.2 TAMANHO DA AMOSTRA .....	31
4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	32
4.4 REGISTROS DOS CASOS .....	33
4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES E CONTROLES .....	33
4.6 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES HANSENIANOS.....	35

4.7 COLETA DE AMOSTRAS .....	36
4.8 EXAMES SOROLÓGICOS .....	36
4.8.1 Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus da Imunodeficiência Humana Tipos 1 e 2 (HIV 1+2) .....	36
4.8.2 Pesquisa de Marcadores (HBsAg, Anti-HBc e anti-HBs) para Hepatite B .....	39
4.8.3 Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus da Hepatite C (HCV).....	42
4.8.4 Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus Linfotrópico das Células T Humanas Tipos I e II (HTLV I+II) .....	46
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	47
<b>5 RESULTADOS</b> .....	49
5.1 PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPOS 1 E 2 (HIV 1+2) .....	49
5.2 PESQUISA DE MARCADORES (HBsAg, ANTI-HBc E ANTI-HBs) PARA HEPATITE B .....	50
5.3 PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV).....	55
5.4 PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS TIPOS I E II (HTLV I+II) .....	59
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	61
6.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV 1+2) .....	61
6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV) .....	63
6.2.1 Associação entre as Formas Clínicas da Hanseníase e a Infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV).....	66
6.2.2 Associação entre as Formas de Assistência aos Pacientes (Internados e Ambulatoriais) e a Infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV) .....	67
6.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) .....	68
6.3.1 Associação entre as Formas Clínicas da Hanseníase e a Infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) .....	70

6.3.2 Associação entre as Formas de Assistência aos Pacientes (Internados e Ambulatoriais) e a Infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) .....	71
6.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS (HTLV I+II) .....	71
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	73
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	74
<b>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	82
<b>APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO PADRÃO APLICADO AOS PACIENTES</b> .....	85
<b>APÊNDICE 3 – DADOS DEMOGRÁFICOS, SOCIOEPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES HANSENIANOS E COLTROLES</b> .....	87
<b>ANEXO 1 – FICHA DO SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO – SINAN</b> .....	105



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – VIAS DE ELIMINAÇÃO E DE PENETRAÇÃO DO BACILO <i>M. leprae</i> .....	8
FIGURA 2 – COEFICIENTE DE PREVALÊNCIA DA HANSENÍASE / 10.000 HABITANTES NO BRASIL EM 2003 .....	10
FIGURA 3 – HANSENÍASE TUBERCULÓIDE – lesão em placa .....	11
FIGURA 4 – HANSENÍASE VIRCHOWIANA – lesões pápulo-tuberosas .....	12
FIGURA 5 – EVOLUÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE .....	13
FIGURA 6 – RESPOSTA CELULAR NA HANSENÍASE TUBERCULÓIDE E VIRCHOWIANA .....	17
FIGURA 7 – PARTÍCULA VIRAL DO HIV .....	19
FIGURA 8 – MARCADORES VIRAIS NA HEPATITE B AGUDA .....	22
FIGURA 9 – MARCADORES VIRAIS NA HEPATITE B CRÔNICA .....	22
FIGURA 10 – MODELO DO VÍRUS DA HEPATITE C .....	27
FIGURA 11 – VÍRION DO VÍRUS HTLV .....	29
FIGURA 12 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE DE ACORDO COM A FORMA DE ASSISTÊNCIA PRESTADA .....	33
FIGURA 13 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES HANSENIANOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA DA DOENÇA .....	35
FIGURA 14 – DETECÇÃO DE ANTI-HIV 1+2 PELO MÉTODO EIA (MUREX HIV-1.2.O) .....	37
FIGURA 15 – DETECÇÃO DE ANTI-HIV-1 PELO MÉTODO DE IFI (IFI – HIV-1 – BIOMANGUINHOS) .....	37
FIGURA 16 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA A-HIV 1+2 .....	38
FIGURA 17 – DETECÇÃO DE ANTI-HBc PELO MÉTODO DE EIA (MONOLISA® ANTI-HBc PLUS– BIO-RAD) .....	39
FIGURA 18 – DETECÇÃO DE HBsAg PELO MÉTODO DE EIA (MONOLISA® HBsAg PLUS – BIO-RAD) .....	40
FIGURA 19 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA A-HBc.....	40

FIGURA 20 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA HBsAg .....	41
FIGURA 21 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA A-HBs .....	42
FIGURA 22 – DETECÇÃO DE ANTI-HCV PELO MÉTODO DE EIA (MUREX ANTI-HCV-VERSION 4.0) .....	43
FIGURA 23 – DETECÇÃO DE ANTI-HCV PELO MÉTODO DE IMUNOBLOT (CHIRON RIBA HCV 3.0 SIA) .....	44
FIGURA 24 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA ANTICORPOS ANTI-HCV .....	45
FIGURA 25 – DETECÇÃO DE A-HTLV I+II PELO MÉTODO DE EIA (MUREX HTLV I+II) .....	46
FIGURA 26 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA A-HTLV I+II .....	47
FIGURA 27 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS HBV POSITIVOS DE ACORDO COM O SEXO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTROLES .....	51
FIGURA 28 – POSITIVIDADE PARA HBV DE ACORDO COM A IDADE DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES .....	51
FIGURA 29 – OUTRAS INFECÇÕES CONCOMITANTES EM PACIENTES HANSENIANOS COM POSITIVIDADE PARA MARCADORES DE HEPATITE B .....	54
FIGURA 30 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS A-HCV POSITIVOS DE ACORDO COM O SEXO DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES .....	56
FIGURA 31 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS A-HCV POSITIVOS DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES ...	56
FIGURA 32 – OUTRAS INFECÇÕES CONCOMITANTES EM PACIENTES HANSENIANOS COM POSITIVIDADE PARA ANTI-HCV .....	58

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – PAÍSES DE MAIOR ENDEMICIDADE DA HANSENÍASE NO INÍCIO DE 2003 .....	9
QUADRO 2 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HIV 1+2 (em %) EM PACIENTES HANSENIANOS .....	20
QUADRO 3 – MARCADORES SOROLÓGICOS PARA HEPATITE B (HBV) .....	21
QUADRO 4 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO HBV (em %) EM PACIENTES HANSENIANOS .....	25
QUADRO 5 – POSITIVIDADE PARA MARCADORES DO HBV EM DIVERSAS REGIÕES DO MUNDO (BLUMBERG E MELARTIN, 1970) .....	26
QUADRO 6 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HEPATITE C EM PACIENTES HANSENIANOS .....	28
QUADRO 7 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HTLV EM PACIENTES HANSENIANOS .....	30

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PROPORÇÃO ENTRE CASOS E CONTROLES DE ACORDO COM SEXO E FAIXA DE IDADE .....	32
TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTROLES NORMAIS DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE .....	34
TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTROLES NORMAIS DE ACORDO COM SEXO .....	34
TABELA 4 – TABELA DE CONTINGÊNCIA PARA CÁLCULO DE <i>ODDS RATIO</i> .....	48
TABELA 5 – PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HIV 1+2 EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES .....	49
TABELA 6 – PREVALÊNCIA DE MARCADORES DE HEPATITE B (HBsAg e ANTI-HBc) EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES .....	50
TABELA 7 – POSITIVIDADE DE MARCADORES PARA O VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES NORMAIS .....	52
TABELA 8 – PREVALÊNCIA DE HEPATITE B ENTRE PACIENTES COM HANSENÍASE VIRCHOWIANA E COM AS DEMAIS FORMAS CLÍNICAS .....	53
TABELA 9 – PREVALÊNCIA DE MARCADORES PARA HEPATITE B (HBsAg E/OU A-HBc) EM PACIENTES HANSENIANOS INTERNADOS E AMBULATORIAIS .....	53
TABELA 10 – PREVALÊNCIA DE A-HCV EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES .....	55
TABELA 11 – PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS A-HCV ENTRE PACIENTES COM HANSENÍASE VIRCHOWIANA E COM AS DEMAIS FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA .....	58
TABELA 12 – PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS A-HCV EM PACIENTES HANSENIANOS INTERNADOS E AMBULATORIAIS .....	59
TABELA 13 – PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV I+II EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.c.	- Antes de Cristo
Ac	- Anticorpo
Ag	- Antígeno
ALT	- Leucemia das Células T em Adultos
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	- Células Apresentadoras de Antígenos
ASSIST	- Forma de Assistência
BAAR	- Bacilo-Álcool Ácido Resistente
C	- Core
CDC	- Centers of Disease Control and Prevention
CENEPI	- Centro Nacional de Epidemiologia
COD1	- Código 1
COD2	- Código 2
CPH	- Complexo Principal de Histocompatibilidade
CRE	- Centro Regional de Especialidades
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DOU	- Diário Oficial da União
E	- Envelope
EIA	- Enzima Imunoensaio
GM	- Gabinete do Ministro
HAM	- Mielopatia
HBV	- Vírus da Hepatite B
HC	- Hospital de Clínicas
HCV	- Vírus da Hepatite C
HD	- Hanseníase Dimorfa
HDSPr	- Hospital de Dermatologia Sanitária do Paraná
HI	- Hanseníase Indeterminada

HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HL	- Hanseníase Lepromatosa
HT	- Hanseníase Tuberculóide
HTLV	- Vírus Linfotrópico das Células T Humanas
HV	- Hanseníase Virchowiana
IC	- Intervalo de Confiança
IFI	- Imunofluorescência Indireta
IFN $\gamma$	- Interferon Gama
IL	- Interleucina
<i>M. leprae</i>	- <i>Mycobacterium leprae</i>
MB	- Multibacilar
MEIA	- Enzima Imunoensaio em Micropartículas
MS	- Ministério da Saúde
N	- número da amostra
NANB	- Não A, Não B
NK	- Natural Killer
nm	- Nanômetro
NO	- Óxido Nítrico
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- Odds ratio
PB	- Paucibacilar
PQT	- Poliquimioterapia
RIBA	- Recombinant Immunoblot Assay
RNA	- Ácido Ribonucléico
SINAN	- Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SNVE	- Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
TGF $\beta$	- Fator Transformador do Crescimento Beta
TNF $\alpha$	- Fator de Necrose Tumoral Alfa
TSP	- Paraparesia Espástica Tropical
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

## RESUMO

A hanseníase é acompanhada por deficiências na imunidade celular, fator que pode aumentar a suscetibilidade dos pacientes à co-infecções. Existem numerosas evidências de associação entre a hanseníase e as infecções causadas pelo HIV 1+2, HBV, HCV e HTLV I+II, porém no Brasil são poucos os relatos. Neste estudo determinou-se a prevalência das co-infecções por HIV 1+2, HBV, HCV e HTLV I+II em pacientes com hanseníase do Paraná. Foram investigados 199 pacientes hansenianos (18-94 anos; 122 homens e 77 mulheres, 119 com a forma virchowiana e 80 com as demais formas da doença) e 681 controles formados por doadores de sangue, pareados com os pacientes por frequência (18-65 anos, 412 homens e 160 mulheres). Anticorpos anti-HIV 1+2 foram determinados por ensaio imunoenzimático (EIA) e confirmados por um ensaio imunoenzimático em micropartículas (MEIA) e imunofluorescência indireta (IFI). Em relação a hepatite B, o antígeno HBs e o anticorpo anti-HBc foram detectados por EIA. Anticorpos contra o HCV foram detectados por EIA de terceira geração e confirmados por imunoblot. Anticorpos anti-HTLV I+II foram investigados através de EIA. Os resultados obtidos não demonstraram diferença significativa quanto a prevalência das infecções pelo HIV 1+2 e HTLV I+II entre pacientes hansenianos e controles (HIV: 0,50% vs 0,15%; OR=3,43; IC 95%=0,21-55,16;  $p>0,05$ ; HTLV I+II: 0,00% vs 0,15%; OR=1,14; IC 95%=0,05-28,02;  $p>0,05$ ). Associações positivas foram observadas entre a hanseníase e a infecção pelo HBV e HCV (HCV: 3,52% vs 0,15%; OR=24,79; IC 95%=3,03-202,74;  $p=0,0002$ ; HBV: 39,70% vs 6,31%; OR=9,77; IC 95%=6,42-14,86;  $p<0,004$   $E^{30}$ ). Demonstrou-se também uma associação positiva estatisticamente significativa com a forma virchowiana da doença e a co-infecção pelo HBV (OR= 2,41; IC 95%=1,21-4,80;  $p=0,017$ ), indicando que a gravidade da doença confere um maior risco de co-infecção pelo HBV. Todos os pacientes positivos para hepatite C apresentaram a forma virchowiana, contudo esta associação não demonstrou significância estatística (OR=7,67; IC 95%=0,43-136,62;  $p=0,640$ ). É provável que uma amostragem maior poderá demonstrar significância estatística na associação da forma virchowiana com a presença da infecção pelo HCV em pacientes hansenianos. Os pacientes internados demonstraram aumento significativo das co-infecções por HBV (OR=3,91; IC 95%=2,07-7,37;  $p=0,00002$ ) e HCV (OR=14,95; IC 95%=1,76-127,03;  $p=0,004$ ) quando comparados aos ambulatoriais, indicando que o confinamento é um fator de risco importante para essas co-infecções. Estes resultados enfatizam a importância de monitorar a interação entre HBV e HCV com a hanseníase, e necessidade de cuidados especiais com pacientes internados e portadores da forma virchowiana, com o intuito de prevenir as co-infecções pelo HBV e pelo HCV.

Palavras-chave: hanseníase, co-infecção, HIV 1+2, HBV, HCV, HTLV I+II.

## ABSTRACT

Leprosy is accompanied by cellular immunity defects which may increase the susceptibility of these patients to develop coinfections. There are many evidences of association between leprosy and HIV 1+2, HBV, HCV and HTLV I+II infections but only few reports in Brazil. This study determined the prevalence of coinfections to HIV 1+2, HBV, HCV and HTLV I+II in leprosy patients from South Brazil. One hundred and ninety nine leprosy patients (18-94 years-old; 122 male and 77 female; 119 with lepromatous form and 80 with the other forms of the disease) and 681 controls, paired with patients by frequency (18-65 years-old; 412 male and 160 female) were investigated. Anti-HIV 1+2 antibodies were determined by enzyme immunoassay (EIA) and confirmed by a microparticle enzyme immunoassay (MEIA) and indirect immunofluorescence (IFI). Hepatitis B was investigated by the presence of HBs antigen and anti-HBc antibodies, both detected by EIA. Antibodies against HCV were detected by a third generation EIA and confirmed by immunoblot. Anti-HTLV I+II antibodies were investigated by EIA. There was no significant difference in the prevalence of HIV 1+2 and HTLV I+II infection between leprosy patients and controls (HIV: 0.50% vs 0.15%; OR=3.43; 95% CI=0.21-55.16;  $p>0.05$ ; HTLV I+II: 0.00% vs 0.15%; OR=1.14, 95% CI=0.05–28.02;  $p>0.05$ ). A statistically significant positive association was observed between leprosy and HBV and HCV infections (HCV: 3.52% vs 0.15%; OR=24.79; IC 95%=3.03–202.74;  $p=0.0002$ ; HBV: 39.70% vs 6.31%; OR=9.77, IC 95%=6.42–14.86;  $p<0.004$   $E^{-30}$ ). The results also revealed a positive association between the lepromatous forms and hepatitis B (OR= 2,41; IC 95%=1,21-4,80;  $p=0.017$ ), indicating that the severity of the disease is a risk factor to HBV coinfection. Although all hepatitis C positive patients presented the lepromatous form, no statistic significant association was demonstrated (OR=7.67; 95% CI=0.43–136.62;  $p=0.640$ ). Probably, with a higher number of patients, this result might show statistical significance. Institutionalized patients also show a significantly higher prevalence of HBV (OR=3,91; IC 95%=2,07-7,37;  $p=0,00002$ ) and HCV (OR=14,95; IC 95%=1,76-127,03;  $p=0,004$ ) coinfections then the ambulatory patients, indicating that confinement is an important risk factor to these co-infections. These data emphasizes the importance of monitoring interactions of hepatitis B and C with leprosy and the need of special care to institutionalized and lepromatous patients in order to prevent HBV and HCV coinfections.

Keywords: leprosy, coinfection, HIV 1+2, HBV, HCV, HTLV I+II.



## 1 INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, de evolução lenta, causada pela bactéria intracelular obrigatória *Mycobacterium leprae* (REES, 1985). O microorganismo foi descoberto pelo médico norueguês Amauer Hansen, em 1873, dando então origem ao nome da doença (BECHELLI e ROTBERG, 1951), atualmente utilizado no Brasil em substituição ao termo *lepra*, palavra que apresentava uma conotação negativa tornando o doente estigmatizado.

A infecção pelo *M. leprae* acomete os nervos periféricos e a pele, causando um acúmulo de macrófagos e outras células nos sítios de infecção. A característica principal da doença é o comprometimento dos nervos periféricos, o que pode provocar incapacidades físicas e até deformidades. Esse quadro geralmente leva a diminuição da capacidade de trabalho, à limitação da vida social e ao sofrimento pelo preconceito (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004), o Brasil apresenta após a Índia, o segundo maior número de casos de Hanseníase do mundo, com taxa de prevalência de 4,1 casos/10.000 habitantes em 2003.

Constituindo um problema mundial de saúde pública por ainda não estar controlada adequadamente, a doença apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, de formas virchowianas a tuberculóides, que são determinadas pela resistência imunológica do indivíduo à infecção pelo *M.leprae*; sendo que alterações profundas na imunidade celular estão associadas à forma mais grave da doença, a virchowiana.

Embora exaustivamente estudada, ainda há um número considerável de aspectos a serem investigados na Hanseníase, representando um grande campo a ser explorado tanto na área da imunologia médica como da epidemiologia.

Por tratar-se de uma doença endêmica que ocorre em razão de condições precárias e de distúrbios bioecológicos, cujo definitivo controle extrapola o âmbito da medicina, estudos epidemiológicos que possam evidenciar seus fatores de risco são de fundamental importância para implantação de programas específicos de Saúde Pública prioritários nas populações mais atingidas. Além disso, esses concorrem para a elaboração de ações sociais, políticas e econômicas para prevenir a doença (DIAS, 1998), na tentativa de alcançar o objetivo da OMS: eliminar a Hanseníase até o ano de 2005 (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Pouco se conhece sobre a exata influência da deficiência de imunidade celular na Hanseníase e a suscetibilidade a outras infecções bacterianas, parasitárias ou virais (RENAUDINEAU et al., 1996).

Vários estudos de co-infecção na Hanseníase têm demonstrado diferentes resultados entre populações com distintas taxas de endemicidade no mundo. No Brasil, há poucos estudos de associação da Hanseníase com outras infecções. Existe somente um estudo relacionado ao vírus da hepatite C (HCV) em Goiânia, na região central do país (ROSA, MARTINS e VANDERBORGHT, 1996); outro sobre a prevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no Rio de Janeiro (ANDRADE et al, 1997), além de um relato de caso (WANDERLEY et al, 2002).

Já com relação à infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) na Hanseníase, existem trabalhos realizados no Rio de Janeiro (MENDES et al, 1979; ZYNGIER et al, 1979; SARNO et al, 1980), em Goiânia (ROSA et al, 1992; MARTELLI, 1995), e na região sudeste (SALZANO e BLUMBERG, 1970; OTTATI e CANDEIAS, 1979). Não há, no entanto, nenhum estudo que demonstre essas ou outras co-infecções em pacientes com Hanseníase no estado do Paraná.

Neste estudo pretende-se investigar a prevalência das infecções pelo HBV, HCV, HIV 1+2 e vírus linfotrópico das células T humanas tipos I e II (HTLV I+II) em pacientes com Hanseníase oriundos do Paraná. Os resultados deste estudo poderão contribuir para ações de Saúde Pública, como programas de vacinação de hepatite B para a população de hansenianos, evitando outras infecções que possam agravar a doença e impedindo sua disseminação. Além disso, permitirão o tratamento adequado dos pacientes co-infectados.

A implantação e aperfeiçoamento de medidas preventivas de saúde pública visam minimizar os danos físicos e psicossociais causados pela doença, bem como da sua morbidade, refletindo diretamente na qualidade de vida dos pacientes, que quando portadores de outras infecções apresentam quadros clínicos mais graves (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Investigar a prevalência das co-infecções por HIV 1+2, HBV, HCV, e HTLV I+II em pacientes com hanseníase do Estado do Paraná.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar a prevalência das co-infecções causadas por HIV 1+2, HBV, HCV, HTLV I+II em pacientes com hanseníase com um grupo-controle saudável da mesma área geográfica, pareado em idade e sexo com os pacientes;
- Investigar se a idade dos pacientes está relacionada a presença de co-infecção;
- Avaliar se a presença de co-infecção está associada com as diferentes formas clínicas da doença;
- Avaliar se há relação entre a presença de co-infecção e as formas de assistência prestadas aos pacientes: atendimento ambulatorial ou de internação;
- Investigar o impacto da presença de co-infecções na morbidade e mortalidade dos pacientes internados.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 HISTÓRICO

A hanseníase parece ser uma das mais antigas doenças que acometem o homem. Desde a antigüidade tem sido considerada uma enfermidade contagiosa, mutilante e incurável, provocando atitudes de rejeição e discriminação do doente e sua exclusão da sociedade. As referências escritas mais antigas datam de 600 a.C., e procedem da Índia e da África. O termo *lepra* foi usado por Hipócrates ao descrever manifestações com lesões escamosas, não mencionando os efeitos neurológicos da hanseníase. Esse termo também foi mencionado no Antigo Testamento, no livro de *Levítico capítulo 13* da Bíblia, para designar as afecções “impuras” (GELBER, 1993).

Durante a Idade Média (século XII), a hanseníase apresentava alta prevalência no Oriente Médio e na Europa, quando a Igreja Católica estabeleceu regras para a profilaxia da doença como o isolamento dos doentes. Essas regras levaram à criação de asilos, denominados leprosários, para acomodação dos doentes.

Ao longo das Idades Moderna (1453-1789) e Contemporânea (a partir de 1789), observou-se um declínio na endemia européia, ocasionado principalmente pela melhoria das condições sócio-econômicas no continente (MEYERS e MARTY, 1991). Ao mesmo tempo, surgiam focos endêmicos da doença na Ásia e na África. Durante o período de colonização (período de conquistas portuguesas e espanholas e da imigração de escravos africanos), a América Latina tornou-se uma nova área endêmica mundial. Os primeiros casos no Brasil foram notificados em torno do ano de 1600 (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989).

No entanto, o fato científico mais importante na história da *lepra*, aconteceu na Noruega em 1873, quando Gerhard Henrik Amauer Hansen, descobriu o agente causador da doença, o *M. leprae* (também denominado de bacilo de Hansen), acontecimento que alterou o nome da doença *lepra* para hanseníase, reduzindo o estigma social originado antigamente de conceitos populares e religiosos de impurezas e castigo divino (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989).

Ao final da década de 40, o tratamento da doença foi revolucionado com a utilização da dapsona e seus derivados. Assim os pacientes passaram a não necessitar mais dos leprosários, adotando tratamento em regime ambulatorial. A partir dessa época, a doença

começou a ser tratada como um problema de saúde pública, alterando sua imagem (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Porém, o tratamento apenas com dapsona não foi considerado eficaz, pois os bacilos começaram a desenvolver resistência ao medicamento. Diante deste quadro, em 1982, a OMS recomendou um novo tratamento quimioterápico constituído de uma combinação de medicamentos denominado de poliquimioterapia (PQT). Acredita-se que com esse novo tratamento será possível a eliminação da doença, pois o índice de cura tem aumentado consideravelmente contribuindo também para a diminuição do estigma e discriminação social contra os doentes (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

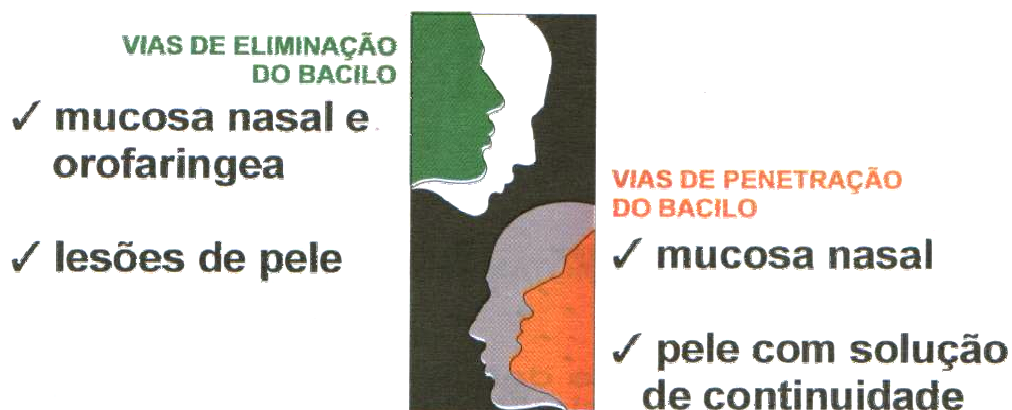
### 3.2 ETIOLOGIA

O agente causador da hanseníase, o *M.leprae*, é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), parasita intracelular obrigatório, com predileção pelas células de Schwann e pele (ARAÚJO, 2003). O tempo de multiplicação do bacilo de Hansen é lento, podendo durar de 11 a 16 dias (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O homem é considerado o único hospedeiro natural do bacilo, apesar do relato de tatus e macacos naturalmente infectados (ARAÚJO, 2003; BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Para que um indivíduo seja infectado, parece ser necessário um contato íntimo e prolongado com doentes não tratados, ou seja, pacientes que eliminem bacilos. Esse contágio ocorre através da eliminação e penetração do bacilo pelas mucosas das vias aéreas superiores e áreas infectadas da pele conforme demonstra a FIGURA 1 (TALHARI e NEVES, 1997; BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; ARAÚJO, 2003).

FIGURA 1 – VIAS DE ELIMINAÇÃO E DE PENETRAÇÃO DO BACILO *M. leprae*



FONTE: BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001

Devido aos diferentes graus de resistência ao microorganismo entre os doentes, o número de bacilos que infectam o organismo e o de eliminados para o meio exterior varia nas distintas formas da doença. Os casos paucibacilares (PB) que apresentam um pequeno número de *M. leprae* no organismo, demonstram maior grau de resistência diminuindo seu poder infectante. Já os casos multibacilares (MB) apresentam pouca resistência imunológica à micobactéria, ocasionando a sua multiplicação, sendo considerados importantes fontes de transmissão da doença.

### 3.3 EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase constitui importante problema de saúde pública no Brasil e em vários países do mundo, persistindo como endemia em 15 países ao final do ano 2000 com mais de 1,0 casos/10.000 habitantes (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O QUADRO 1 apresenta o Brasil, em 2002, como primeiro país no mundo em número de casos registrados por 10.000 habitantes. Nas Américas em torno de 94% dos casos conhecidos e 94% dos casos novos são notificados no Brasil.

QUADRO 1 - PAÍSES DE MAIOR ENDEMICIDADE DA HANSENÍASE NO  
INÍCIO DE 2003

PAÍS	CASOS REGISTRADOS NO FINAL DE 2002 (taxa por 10.000 habitantes)
Índia	344.377 (3,3)
Brasil	71.139 (4,1)
Madagascar	6.602 (4,0)
Moçambique	7.136 (3,6)
Nepal	7.291 (3,0)
Tanzânia	7.063 (2,1)
TOTAL	443.608 (3,4)

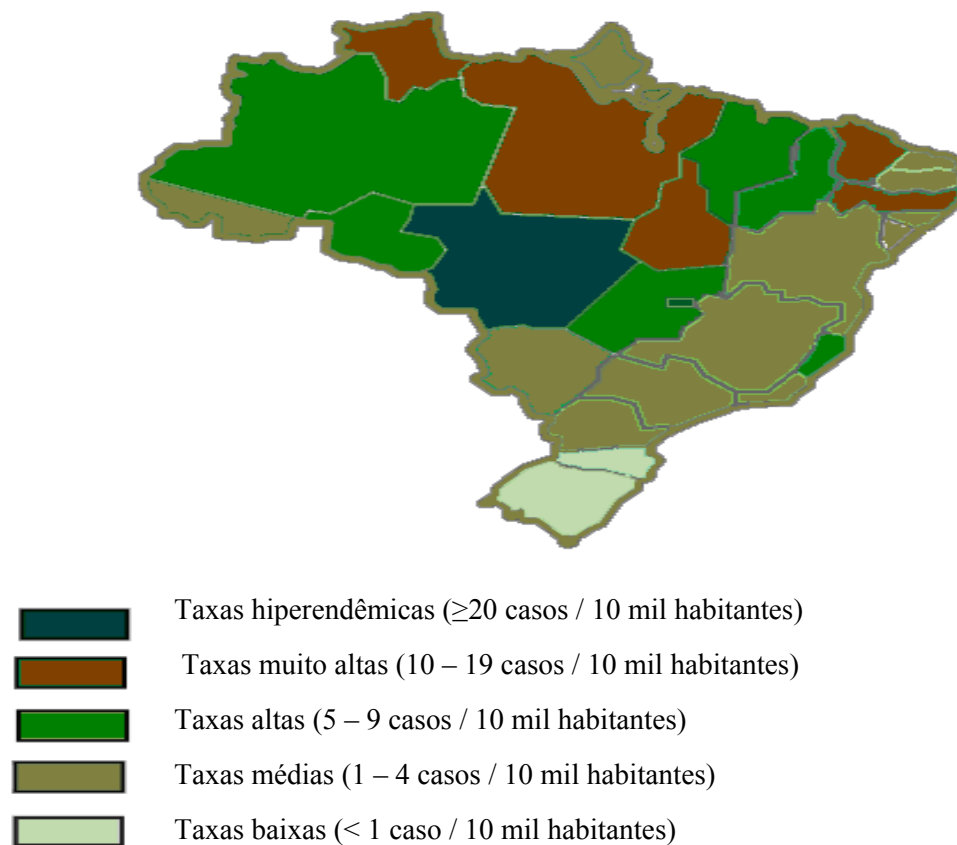
FONTE: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004.

Entre 1994 e 1999, a taxa média nacional decresceu 51% (de 10,5% para 5,1%) a partir do uso de PQT que proporcionou um aumento de altas por cura. Desde 1996 não há mais no país regiões em situação hiperendêmica ( $\geq 20$  casos/10.000 habitantes).

A prevalência apresentada pela OMS de 4,1 casos por 10.000 habitantes no Brasil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004) diferencia-se nas distintas regiões. Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004) do ano de 2003 demonstram maior número de casos na região Norte, 11,4 casos/10.000 habitantes, seguida da região Centro-Oeste com 8,8 casos/10.000 habitantes. Já a Região Nordeste apresentou uma taxa de 6,7 casos/10.000 habitantes, e as Regiões Sudeste e Sul com 2,4 e 0,8 casos/10.000 habitantes, respectivamente. Essas diferenças podem ser atribuídas a variáveis como condições sócio-econômicas da população, dentre elas, os baixos recursos destinados à área de saúde.

Na FIGURA 2 observam-se as diferentes taxas de prevalência da hanseníase por estado brasileiro, de acordo com dados do MS (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

FIGURA 2 – COEFICIENTE DE PREVALÊNCIA DA HANSENÍASE / 10.000  
HABITANTES NO BRASIL EM 2003



FONTE: BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2005.

### 3.4 FORMAS CLÍNICAS E TRATAMENTO DA HANSENÍASE

RIDLEY E JOPLING, na década de 60, classificaram a doença de maneira espectral, subdividindo-a em dois pólos distintos, a hanseníase virchowiana e a tuberculóide, constando entre eles formas interpolares baseadas num espectro de resistência do hospedeiro.

Neste espectro inclui-se a hanseníase indeterminada (HI), forma inicial da doença que pode evoluir espontaneamente para a cura na maioria dos casos e em cerca de 25% dos casos para as formas tuberculóide ou virchowiana. A HI caracteriza-se por um longo período de



incubação (2 a 5 anos) com a presença de manchas hipocrômicas e com alteração de sensibilidade térmica. Não há evidência de comprometimento de troncos nervosos. A baciloscopia (BAAR) é negativa (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; ARAÚJO, 2003).

Um dos pólos da doença é representado pela hanseníase tuberculóide (HT), considerada a forma benigna e não contagiosa da doença, que ocorre em pacientes com alta resistência ao bacilo. Os pacientes geralmente apresentam poucas lesões cutâneas, nas quais a bactéria é raramente identificada pela baciloscopia (FOSS, 1999). As lesões apresentam-se bem delimitadas (FIGURA 3), localizadas em qualquer parte do tegumento, granulomatosas ao exame histológico, com grande número de linfócitos, células epitelióides e histiocitárias (BECHELLI e ROTBERG, 1951). Há alteração das sensibilidades tátil e térmica além da queda de pelos. Pode haver comprometimento de troncos nervosos nesses pacientes. A imunidade humoral é normal ou diminuída e a imunidade celular está exacerbada (BRITTON, 1993).

FIGURA 3 – HANSENÍASE TUBERCULÓIDE – lesão em placa



FONTE: HONG KONG MEDICAL JOURNAL, 2004

No outro pólo da classificação espectral situa-se a hanseníase virchowiana (HV) também denominada hanseníase *lepromatosa* (HL), que cursa com depressão profunda da imunidade celular e representa a forma mais grave e altamente contagiante da doença, pois

devido à deficiência imunológica, os bacilos se multiplicam com muita intensidade representando assim um importante foco de infecção (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A HV manifesta-se de maneira sistêmica, principalmente nos estados reacionais. As lesões têm limites imprecisos (FIGURA 4) e devido às falhas no desenvolvimento da imunidade celular (BACH e LAUNOIS, 1988), ocorre a disseminação da doença por todo o organismo, podendo atingir os olhos, nervos, vias aéreas superiores, linfonodos e órgãos como fígado e baço (ARAÚJO, 2003). O exame histológico revela infiltrado inflamatório com poucos linfócitos e acúmulo de macrófagos modificados, contendo muitos bacilos e vacúolos, constituindo as células de Virchow (virchowianas ou espumosas). As alterações de sensibilidade e o comprometimento de troncos nervosos não são tão marcantes como na forma tuberculóide.

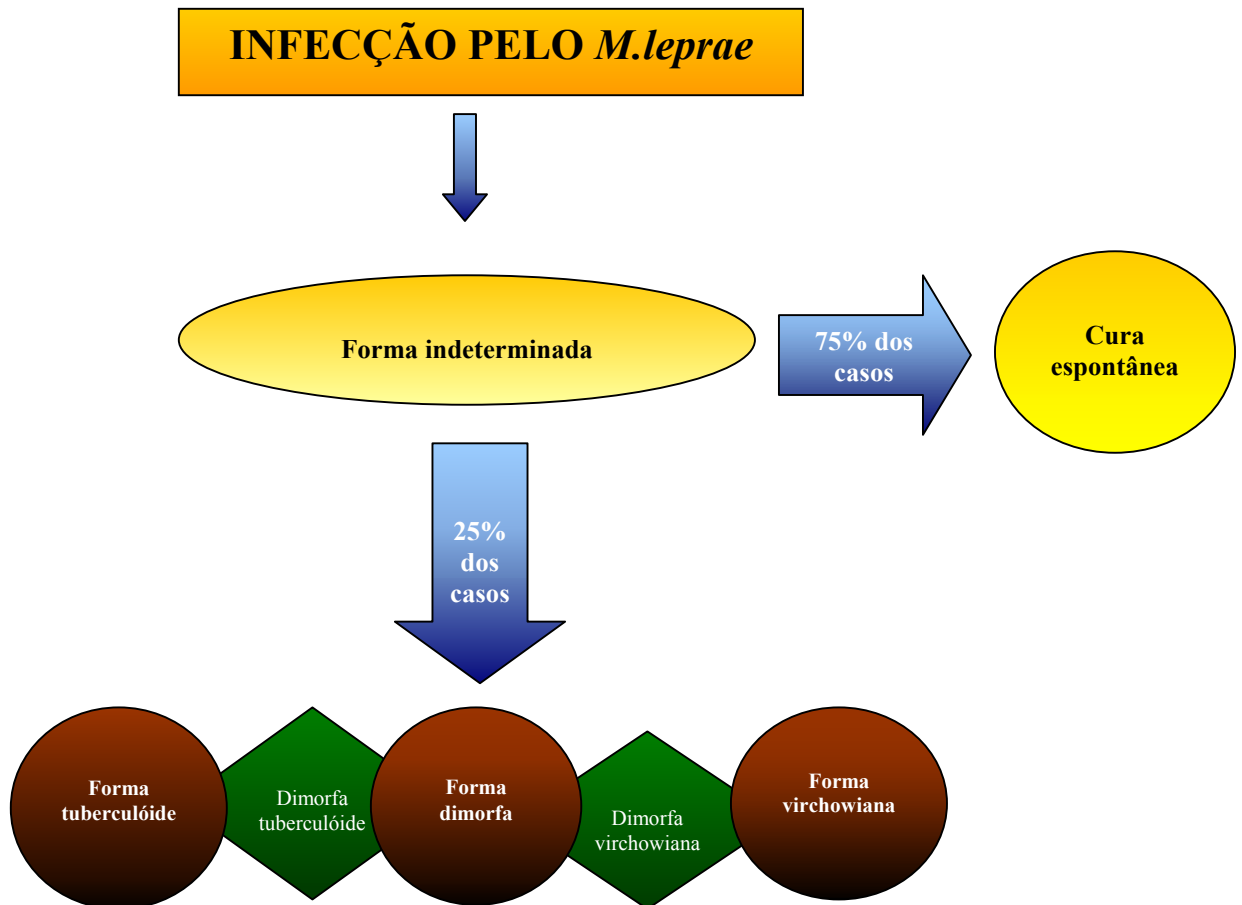
FIGURA 4 – HANSENÍASE VIRCHOWIANA – lesões pápulo-tuberosas



FONTE: TALHARI e NEVES, 1997.

Entre os pólos tuberculóide e virchowiano estão os casos intermediários ou “borderline” denominados de dimorfos. A hanseníase dimorfa (HD) apresenta-se imunologicamente instável, com características clínicas, bacterioscópicas, histopatológicas e imunológicas variadas, aproximando-se ora do pólo tuberculóide, ora do virchowiano (MEYERS e MARTY, 1991). Os episódios reacionais e o acometimento dos troncos nervosos dão a estes pacientes um alto risco de desenvolvimento de incapacidades e deformações físicas. A HD é dividida em hanseníase dimorfa virchowiana, hanseníase dimorfa, e hanseníase dimorfa tuberculóide, completando o espectro descrito e demonstrado na FIGURA 5 (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

FIGURA 5 – EVOLUÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE



ADAPTADO DE: BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001.

Os estados reacionais representam manifestações do sistema imunológico frente ao bacilo através de episódios inflamatórios, e são considerados os principais causadores de incapacidades e lesões dos nervos desses pacientes. Os tipos mais importantes são: a reação reversa ou reação tipo 1 que tende a surgir no início do tratamento, caracteristicamente na HD, mediada por um processo de hiperreatividade celular; e o eritema nodoso ou reação tipo 2, que se manifesta através de hiperreatividade humoral e celular, observado na HL. Neste último caso, ocorre um aumento de citocinas séricas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) sem haver mudança definitiva da condição imunológica do paciente (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; ARAÚJO, 2003).

Operacionalmente, visando o tratamento multidroga dos pacientes, em 1991 a OMS classificou a doença como hanseníase paucibacilar (PB) e hanseníase multibacilar (MB). A

hanseníase PB compreende os pacientes indeterminados, tuberculóides e a maioria dos dimorfo-tuberculóides, todos com baciloscopia negativa, não sendo considerados como importante fonte de transmissão da doença. Já a hanseníase MB compreende os pacientes dimorfos, dimorfo-virchowianos e virchowianos, todos com baciloscopia positiva, e conservadores da cadeia epidemiológica da doença (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; ARAÚJO, 2003).

O tratamento integral da hanseníase não limita-se somente ao tratamento quimioterápico do paciente, mas também deve compreender a prevenção de incapacidades físicas, além da reabilitação física e psicossocial. Este conjunto de ações é fundamental para controlar a doença, seja interrompendo sua transmissão como também recuperando os pacientes (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; ARAÚJO, 2003).

A escolha do esquema terapêutico deve estar de acordo com o histórico do paciente, incluindo-se a presença de outras doenças associadas.

No Brasil, adotou-se a classificação operacional da OMS para fins de tratamento: PB para pacientes com até cinco lesões de pele e MB para pacientes com mais de cinco lesões de pele. Os casos duvidosos e todos os que apresentarem baciloscopia positiva, independente do número de lesões são classificados como MB.

O MS indica a utilização da PQT padrão da OMS, que associa medicamentos como a rifampicina, a dapsona e a clofazimina evitando assim a resistência medicamentosa do bacilo na utilização de uma medicação única (TALHARI, e NEVES, 1997). Os esquemas terapêuticos padronizados, bem como os esquemas alternativos para pacientes com impossibilidade de usar os padronizados, são regulamentados pela Portaria do MS nº1073/GM publicada em Diário Oficial da União em 28/09/2000 (TALHARI e NEVES, 1997; BRASIL / PORTARIA Nº 1073/GM, 2004).

As reações hansênicas também devem ser atentamente acompanhadas e devidamente tratadas de acordo com a regulamentação do MS (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; ARAÚJO, 2003).

### 3.5 PATOGÊNESE

A defesa contra o *M. leprae* requer a participação tanto da resposta humoral como da celular. A imunidade mediada por células pode ser avaliada na hanseníase através da reação de Mitsuda, uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio que utiliza uma suspensão de

bacilos inativados pelo calor, provenientes de tecidos humanos ou de tatu, infectados pela micobactéria (TALHARI e NEVES, 1997; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002). A leitura é feita após quatro semanas. O teste é positivo quando os pacientes apresentam vigorosa resposta celular, como ocorre nos pacientes tuberculóides. Por outro lado, os pacientes virchowianos apresentam teste de Mitsuda negativo (GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; ABULAFIA e VIGNALE, 2001).

A ativação da resposta celular ocorre inicialmente pela interação entre células T CD4<sup>+</sup> e as células apresentadoras de antígenos (APC). O microorganismo internaliza-se no macrófago através principalmente de receptores de complemento na superfície dos fagócitos. Os macrófagos, ativados, produzem as citocinas interleucina-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  e IL-12 que atuam sobre os linfócitos T (TALHARI e NEVES, 1997; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002). Além de macrófagos, outras células como as dendríticas (célula de Langerhans), de Schwann, os queratinócitos e as epiteliais podem apresentar antígenos (FOSS, 1999).

Os antígenos protéicos micobacterianos são então processados e fragmentados, associando-se às moléculas de classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) (TALHARI e NEVES, 1997; ABULAFIA e VIGNALE, 1999). Diferentes estudos sugerem que os indivíduos portadores dos alelos HLA-DR2 e HLA-DR3 desenvolvem mais freqüentemente a forma tuberculóide da doença, enquanto que aqueles portadores de HLA-DQ1 desenvolvem a forma virchowiana (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989; ROITT, BROSTOFF e MALE, 2002; ABBAS, LICHTMAN e POBER, 2002; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002).

O linfócito T CD4<sup>+</sup> reconhece o antígeno associado a molécula de classe II do CPH e é ativado, desencadeando a secreção de diferentes citocinas. Essas atuam na regulação da ativação, crescimento e diferenciação das várias populações de leucócitos, sendo também responsáveis pela comunicação entre os sistemas imunológico e inflamatório.

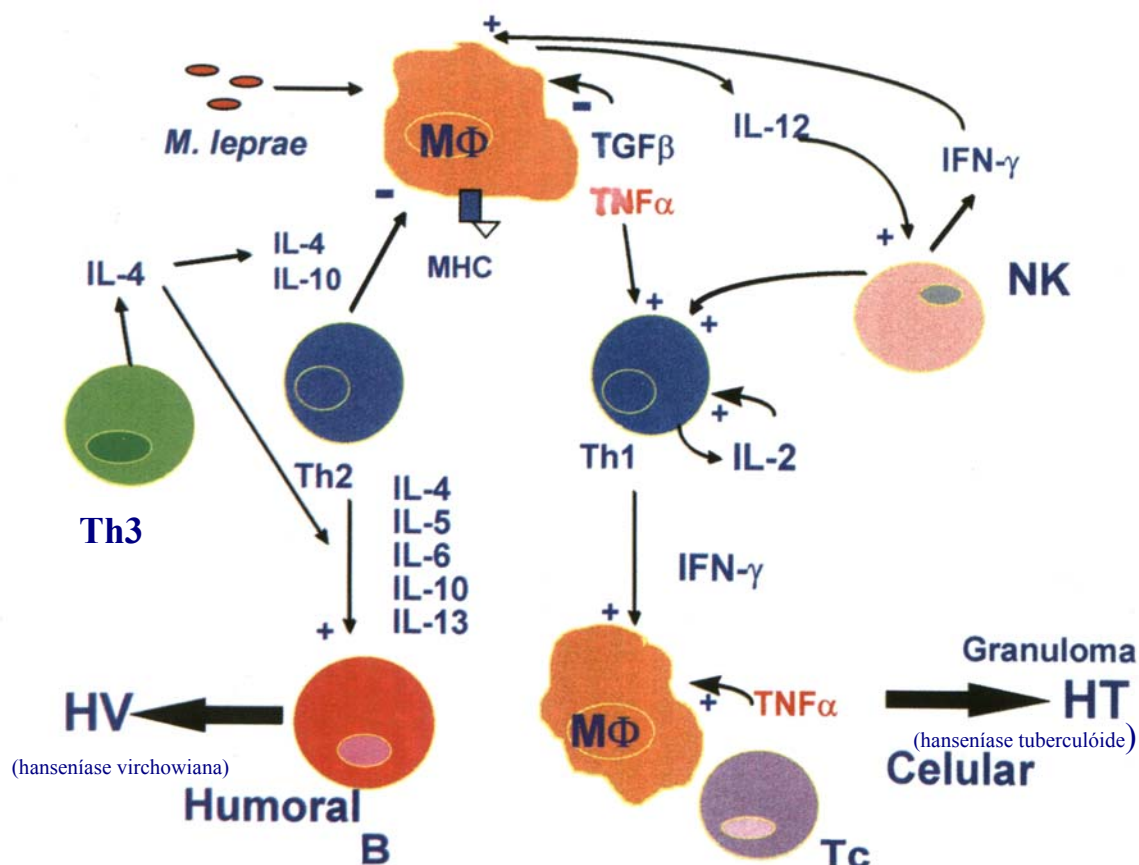
O caminho pelo qual a doença irá seguir é determinado pela multiplicação ou destruição dos bacilos no interior dos macrófagos (SERPA, 2004), sendo que a atividade macrofágica pode ser estimulada ou suprimida de acordo com o subtipo de linfócitos ativados (WALLACH, COTTENOT e BACH, 1982).

Alguns estudos observaram a predominância de células T CD4<sup>+</sup> sobre T CD8<sup>+</sup> nas lesões tuberculóides e o inverso nas lesões virchowianas (AYED, 1989; McCLEAN et al, 1994; ASHMALLA et al, 1989; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002).

Os linfócitos CD4<sup>+</sup> compreendem duas subpopulações: Th1 e Th2. As células Th1, que predominam na HT produzem citocinas como a interleucina 2 (IL-2) que estimula o crescimento das células T antígeno-específicas, e IFN- $\gamma$  que ativa os macrófagos. Esses produzem conseqüentemente TNF- $\alpha$  que atua sinergicamente ao IFN- $\gamma$  (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989; ROITT, BROSTOFF e MALE, 2002; FOSS, 1999). A secreção dessas citocinas pelas células Th1 leva a uma forma mais branda da doença, a forma tuberculóide, podendo chegar até a cura. As células natural killer (NK) também são ativadas pela IL-12 que induz a produção de IFN- $\gamma$ , que conseqüentemente corrobora o processo mediado pelas células Th1 (TALHARI e NEVES, 1997; GOULART, PENNA e CUNHA, 2002; MODLIN et al , 1984; ABULAFIA e VIGNALE, 2001). As células Th2, predominantes na HV, produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10 aumentando a resposta humoral (FOSS, 1999). A IL-4 estimula a produção de IgE e juntamente com a IL-10, inibe a ativação macrofágica com conseqüente desvio da resposta imunológica e desenvolvimento de infecção progressiva. A IL-4 exerce este efeito supressor sobre a imunidade celular devido ao bloqueio da proliferação de células T humanas dependentes de IL-2, ao impedimento da ativação de monócitos mediado pelo IFN- $\gamma$  e a inibição da geração de óxido nítrico (NO), utilizado na destruição de microorganismos intracelulares (GOULART, PENNA e CUNHA, 2002, ABULAFIA e VIGNALE, 2001). Alguns estudos demonstraram a presença de uma terceira subclasse de células T CD4<sup>+</sup>, as células Th3, que são ativadas na presença de grandes quantidades de IL-4 na forma virchowiana. Estas células induzem a produção do fator transformador do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) que promove a supressão da resposta Th1, ocasionando uma proliferação bacilar descontrolada no interior do macrófago aumentando assim a resposta Th2 (GOULART, PENNA e CUNHA, 2002). Esta interação entre as células de defesa e o *M. leprae*, e suas respectivas citocinas são demonstradas na FIGURA 6.

Portanto, o caminho da infecção pelo *M. leprae* parece depender de quando e como o macrófago infectado está exposto à certas citocinas, podendo estar envolvida a predisposição genética, além de outros fatores como requisito para destruição ou resistência bacilar (AYED, 1989).

FIGURA 6 – RESPOSTA CELULAR NA HANSENÍASE TUBERCULÓIDE E VIRCHOWIANA



ADAPTADO DE: TALHARI e NEVES, 1997.

### 3.6 CO-INFECÇÕES

Como mencionado anteriormente, a infecção pelo *M. leprae* é acompanhada por alteração profunda da imunidade celular, o que leva a diferentes manifestações clínicas da doença. No entanto, pouco se conhece sobre a exata influência da deficiência de imunidade celular na doença e a suscetibilidade a outras infecções (RENAUDINEAU et al, 1996), apesar de ser considerada como grupo de alto risco ao desenvolvimento de outras infecções (MENDES et al, 1979).

Muitos pesquisadores têm estudado a presença de infecções virais, bacterianas e parasitárias associadas à hanseníase, porém os resultados até o momento obtidos são

divergentes. Este fato se deve a grande variabilidade nos parâmetros avaliados nos diferentes estudos como: epidemiologia local, sexo, idade, nível sócio-econômico dos pacientes; delineamento dos estudos e diferentes metodologias utilizadas para detecção das infecções (MENDES et al, 1979; NUTI et al, 1979; PAPAIOANNOU et al, 1986; ANDRADE et al, 1997).

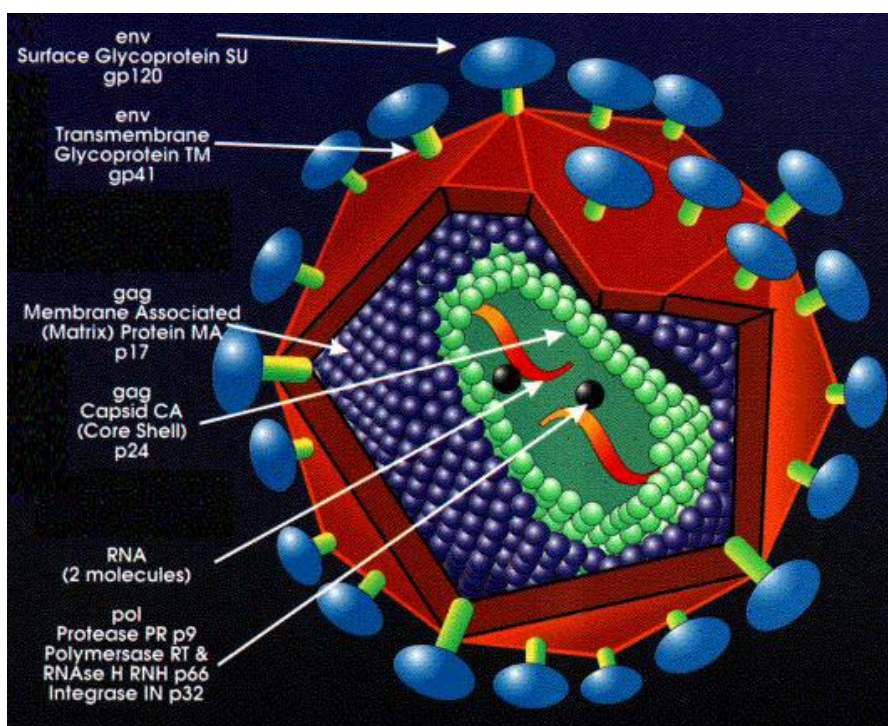
### 3.6.1 Hanseníase e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

A infecção pelo HIV que leva à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), tem-se constituído um dos mais sérios agravos já enfrentados pela humanidade. Trata-se de uma doença sexualmente transmissível (DST) por apresentar como principal modo de transmissão o contato sexual (VOLINN, 1989). Além da transmissão pelo sêmen e secreção vaginal, consideram-se outras formas de contágio como o leite materno, o sangue e o líquido cefalorraquidiano. Apresenta-se como uma depleção dos linfócitos auxiliares  $CD3^+$  e  $CD4^+$ , que ocasiona um estado profundo de imunodeficiência, acompanhado de diversas manifestações clínicas como xerodermia, dermatite seborreica, diarreia, emagrecimento, suores noturnos, anemia e leucopenia, entre outras (CIMERMAN e CIMERMAN, 2003). Além dos diversos quadros clínicos já citados, a deficiência do sistema imunológico pode culminar no surgimento de infecções bacterianas, virais e parasitárias, além de neoplasias oportunistas (STRICKLAND, 1985; VOLINN, 1989; LAWN, WOOD e LOCKWOOD, 2003). As infecções prevalentes nestes pacientes variam de acordo com a região ou país. As de grande prevalência em todos os continentes são: pneumonia por *Pneumocystis carinii*, retinite por citomegalovírus e encefalite por *Toxoplasma gondii*. Além dessas, o *Mycobacterium tuberculosis* é um agente infeccioso oportunista principalmente nos países do Terceiro Mundo.

As células infectadas por HIV-1 e por HIV-2 produzem partículas virais (FIGURA 7) semelhantes de formato esférico, com membrana lipídica dupla denominada envoltório ou envelope, que circunda o capsídeo e o nucleocapsídeo viral em forma de cone. Cada nucleocapsídeo é composto por duas moléculas de RNA de cadeia simples, proteínas e enzimas (FERREIRA e ÁVILA, 2001).



FIGURA 7 – PARTÍCULA VIRAL DO HIV



FONTE: LOYOLA UNIVERSITY CHICAGO, 2004.

O teste mais comumente empregado para pesquisa de anticorpos circulantes (anti-HIV 1+2) é o ensaio imunoenzimático (EIA) ou o ensaio imunoenzimático em micropartículas (MEIA). Apesar de serem testes altamente sensíveis e específicos, a confirmação dos resultados positivos deve ser realizada. Como testes confirmatórios utiliza-se normalmente o teste de IFI ou o de *Western blot* que apresenta a vantagem de especificar a(s) proteína(s) para a(s) qual(is) os anticorpos estão presentes.

Desde a descoberta da doença em 1981, mais de 20 milhões de vidas já foram ceifadas e mais de 10 milhões são portadoras do vírus atualmente. A taxa de infecção pelo HIV continua subindo em muitos países da África e em outros países com alta taxa populacional como a China, Índia, Indonésia e Rússia. Acredita-se que o número de casos novos de HIV pode aumentar em no mínimo 25% até 2005 (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2004).

De acordo com dados do ano de 2001 da OMS, as maiores taxas de prevalência do HIV no mundo (entre 15,0 e 39,0%) são encontradas em alguns países africanos (África do Sul, Namíbia, Botsuana, Zimbábue, Moçambique, Zâmbia e Quênia). No Brasil, a prevalência

encontrada no final de 2001 foi de 0,5 a 1,0% nas diversas regiões (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, 2004).

O vírus vem-se disseminando em todas as classes sociais, e se constitui uma ameaça para os indivíduos que já têm a saúde comprometida, como os hansenianos, que por apresentarem alterações importantes no decorrer da doença, como episódios reacionais, recaídas e resistência ao tratamento, podem apresentar condições favoráveis ao desenvolvimento de co-infecção pelo HIV (ANDRADE, 1997).

Estudos realizados em diversos países africanos como Quênia (MUNYAO et al, 1994), Senegal (BLUM et al, 1992), Malawi (PÖNNIGHAUS et al, 1991), República Democrática do Congo (antigo Zaire) (KASHALA et al, 1994) e Etiópia (TEKLE-HAIMANOT et al, 1990) demonstraram baixa prevalência da infecção causada pelo HIV em pacientes hansenianos, ao contrário de outra investigação ocorrida no Zâmbia (MEERAN, 1989).

O único estudo de co-infecção pelo HIV em pacientes hansenianos realizado no Brasil, no Rio de Janeiro, utilizou amostras coletadas entre 1990 e 1992, que comparadas a um grupo controle constituído por doadores de sangue, demonstrou não haver associação entre estas duas infecções ( $p=0,69$ ) (ANDRADE et al, 1997).

O QUADRO 2 demonstra a prevalência da infecção pelo HIV encontrada em alguns estudos realizados em pacientes hansenianos.

QUADRO 2: PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HIV 1+2 (em %) EM PACIENTES HANSENIANOS

LOCAL / ANO / AUTOR(ES)	PACIENTES HANSENIANOS (número total / % HIV+)	CONTROLES (número total / % HIV+)
Zâmbia / 1989 / Meeran	18 (33,0%)	63 (11,0%)
Etiópia / 1990 / Tekle-Haimanot et al	250 (3,2%)	365 (2,5%)
Malawi / 1991 / Pönnighaus et al	112 (1,8%)	1.011 (2,4%)
Senegal / 1992 / Blum et al	257 (1,2%)	221 (0,4%)
Estados Unidos / 1994 / Glaser et al	107 (0%)	_____
(1) Zaire / 1994 / Kashala et al	57 (3,5%)	39 (0%) – contatos 500 (3,6%) – grávidas
Quênia (Nairobi)/1994 / Munyao et al	96 (8,3%)	_____
Nigéria / 1995 / Awofeso	132 (6,07%)	_____
Brasil / 1997 / Andrade et al	1.016 (0,3%)	78.482 (0,4%)

(1) Atual República Democrática do Congo.

O potente efeito da infecção por HIV e a complexidade do hospedeiro infectado pelo *M. leprae*, além da escassez de dados atuais sobre esta co-infecção, gera um vasto campo para novas investigações clínicas, imunológicas e epidemiológicas (MILLER, 1991).

### 3.6.2 Hanseníase e o Vírus da Hepatite B

O HBV também conhecido como partícula *Dane*, é um vírus DNA de 42 nm (EDWARDS, 1988).

Os marcadores da infecção pelo HBV são compostos por 3 antígenos (Ag) distintos e seus anticorpos (Ac) correspondentes, conforme descritos no QUADRO 3.

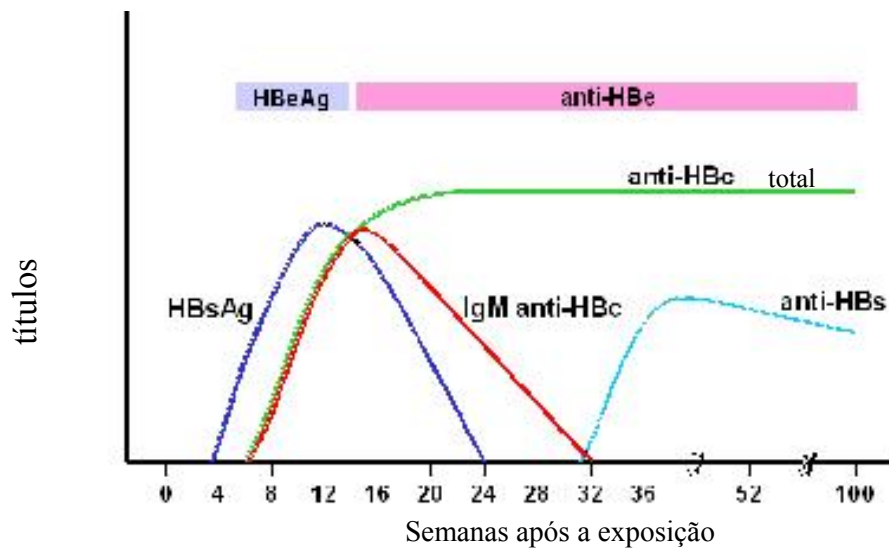
Esses marcadores apresentam grande importância juntamente com dados bioquímicos e clínicos, para o diagnóstico e prognóstico da infecção aguda (FIGURA 8) e crônica (FIGURA 9).

QUADRO 3 – MARCADORES SOROLÓGICOS PARA HEPATITE B (HBV)

MARCADOR	ABREVIATURA	OBSERVAÇÃO
<b>Antígenos</b>		
Antígeno de superfície	HBsAg	Inicialmente denominado “Antígeno Austrália”
Antígeno “e”	HBeAg	Está relacionado com replicação e alta infectividade
Antígeno <i>core</i>	HBcAg	Não é detectável no soro
<b>Anticorpos</b>		
Anticorpo ao HBsAg	Anti-HBs	Desenvolve-se após a cura da infecção Indica imunidade após infecção ou vacina
Anticorpo ao HBeAg	Anti-HBe	Está correlacionado com baixa infectividade
Anticorpo ao HBcAg	Anti-HBc total	Indica infecção presente ou passada por HBV
	Anti-HBc IgM	Indica infecção aguda

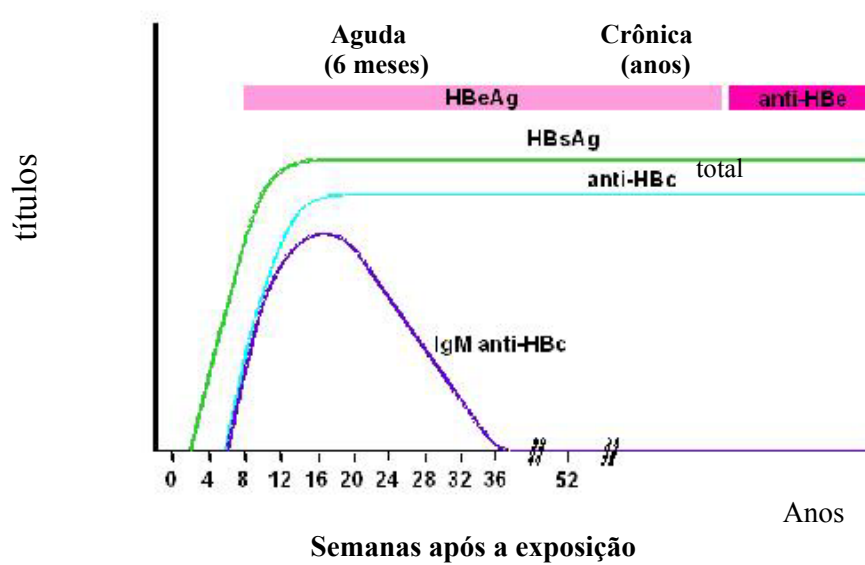
FONTE: CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1985.

FIGURA 8 - MARCADORES VIRAIS NA HEPATITE B AGUDA



ADAPTADO DE: CENTERS OF DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 1985.

FIGURA 9 - MARCADORES VIRAIS NA HEPATITE B CRÔNICA



ADAPTADO DE: CENTERS OF DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 1985.

O primeiro marcador sorológico a aparecer é o HBsAg que pode ser detectado a partir das primeiras semanas após o contato com o vírus (FIGURAS 8 e 9). Nos casos de evolução para cura, o HBsAg desaparece no sangue dentro de 3 a 6 meses. Já na infecção crônica este antígeno permanece presente ao longo dos anos. O segundo marcador a se apresentar é o HBeAg, que em poucas semanas desencadeia a produção de anticorpos quando a doença evolui normalmente, podendo persistir por um período mais longo quando a infecção for caracterizada crônica. O diagnóstico agudo da infecção por HBV baseia-se na detecção do a-HBc da classe IgM no soro em até 4 a 6 meses após a infecção, quando surge gradativamente o a-HBc da classe IgG que normalmente persiste por toda a vida. Presente somente na doença aguda, quando do desaparecimento do HBsAg, o a-HBs confere imunidade à infecção por HBV (CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 1985; FERREIRA e ÁVILA, 2001).

A principal via de transmissão do HBV atualmente é a sexual, podendo ocorrer também pelo uso de drogas endovenosas (LEVINE, VLAHOV e NELSON, 1994) e transmissão vertical, além de outros procedimentos como acupuntura, colocação de “piercings” e tatuagens e uso compartilhado de objetos cortantes (CIMERMAN e CIMERMAN, 2003).

A hepatite B aguda desenvolve-se em apenas 30 a 35% dos casos, apresentando icterícia, fraqueza, anorexia, náuseas, vômitos e hepatomegalia dolorosa. Esses sintomas geralmente desaparecem em 1 a 3 meses. Em 65 a 70% dos indivíduos infectados a infecção é subclínica evoluindo para a cura na maioria das vezes; e em menos de 1% dos casos pode evoluir para a forma fulminante, com evolução geralmente fatal (CIMERMAN e CIMERMAN, 2003). Já os indivíduos que evoluírem para a forma crônica (25 a 30%), podem apresentar cirrose hepática e até carcinoma hepatocelular.

O diagnóstico da hepatite B é feito através da detecção do HBsAg no sangue pela técnica de EIA. Uma alternativa para identificar os indivíduos que entraram em contato com o HBV é a triagem por a-HBc e por a-HBs. Este último indica a presença de imunidade ao vírus podendo sugerir a necessidade de vacinação para hepatite B (LOK, LAI e WU, 1988).

Trata-se de uma infecção de baixa endemicidade (0,1 a 0,5%) nos Estados Unidos, oeste da Europa e Austrália, em contraste com a China (12% - LOK, LAI e WU, 1988), sudeste da Ásia, África e ilhas do Pacífico (5 a 15%) (CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 1985). As demais regiões do mundo apresentam endemicidade

moderada (1 a 4%) (CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 1985).

Os últimos estudos de soroprevalência no Brasil indicaram maior endemicidade para hepatite B na região Norte e em determinadas áreas dos estados do Espírito Santo, Paraná e Santa Catarina (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE/CENEPI, 2004).

Inúmeros estudos foram realizados sobre a associação da hanseníase com a hepatite B conforme demonstrado no QUADRO 4 (CHIRON et al, 1985). Os mais antigos, da década de 70, analisaram apenas a prevalência do HBsAg, porém com a descoberta de novos marcadores sorológicos para o HBV, e a disponibilidade de novas técnicas laboratoriais, investigações mais recentes utilizam-se de outros marcadores (a-HBc total e a-HBs) (MARTELLI, 1995).

BLUMBERG e MELARTIN (1970) avaliaram a prevalência de hepatite B em pacientes com hanseníase de diferentes regiões da Índia, de Cingapura, Japão, Austrália, Itália, Grécia, Brasil (Florianópolis) e Hong Kong, após um primeiro estudo realizado em Cebu, nas Filipinas. O QUADRO 5 detalha os resultados de todos esses estudos.

**QUADRO 4: PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO  
HBV (em %) EM PACIENTES HANSENIANOS**

LOCAL / ANO / AUTOR(ES)	PACIENTES HANSENIANOS (número total / % HBV+)	CONTROLES (número total / % HBV+)
Filipinas, Sul da Índia, Japão, Cingapura, Hong Kong, Austrália, Grécia, Itália, Brasil / 1970 / Blumberg e Melartin	3.422 (4,8%)	6.026 (2,2%)
Brasil / 1970 / Salzano e Blumberg	218 (0,0%)	633 (0,5%)
Nigéria / 1972 / Francis e Smith	64 (6,2%)	2.045 (5,1%)
Índia / 1972 / Malaviya et al	50 (14,0%)	54 (0,1%)
Índia / 1973 / Kelkar et al	348 (5,5%)	417 (2,6%)
Índia / 1977 / Saha e Dutta	135 (10,4%)	2.982 (2,3%)
Papua Nova Guiné / 1978 / Serjeantson e Woodfield	323 (11,8%)	290 (10,0%)
Senegal / 1979 / Chiron et al	553 (25,4%)	100 (12,0%)
Brasil / 1979 / Mendes et al	133 (1,5% - HBsAg) (53,4% - anti-HBs)	_____
Somália / 1979 / Nuti et al	202 (15,8%)	146 (17,8%)
Brasil / 1979 / Ottati e Candelas	135 (2,2%)	_____
Brasil / 1979 / Zyngier et al	119 (12,6%)	396 (3,5%)
Brasil / 1980 / Sarno et al	153 (1,3%)	300 (2,0%)
		65 (0,0%)
Índia / 1983 / Lenka e Ghosh	53 (18,9%)	600 (5,0%)
Grécia / 1986 / Papaioannou et al	217 (7,4%)	382 (5,8%)
Senegal / 1989 / Yvonnet et al	987 (24,4%)	6.197 (15,2%)
Brasil / 1992 / Rosa et al	<sup>(1)</sup> 171 ( <sup>(2)</sup> 8,8%; <sup>(3)</sup> 50,3%; <sup>(4)</sup> 5,8%) <sup>(5)</sup> 83 ( <sup>(2)</sup> 4,8%; <sup>(3)</sup> 16,9%; <sup>(4)</sup> 1,2%)	_____
Índia / 1994 / Banerjee et al	41 (26,8% - HBsAg) (29,3% - HBV DNA)	_____
Senegal / 1996 / Renaudineau et al	175 (13,7%)	_____

(1) Pacientes internados

(2) HBsAg positivo isoladamente ou com a-HBc positivo

(3) a-HBc e a-HBs positivos

(4) a-HBc positivo

(5) Pacientes ambulatoriais

QUADRO 5 - POSITIVIDADE PARA MARCADORES DO HBV EM DIVERSAS  
REGIÕES DO MUNDO (BLUMBERG e MELARTIN, 1970)

LOCAL	PACIENTES VIRCHOWIANOS (número total / % HBV+)	PACIENTES TUBERCULÓIDES (número total / % HBV+)	CONTROLES (número total / % HBV+)
Cebu, Filipinas	803 (9,9%)	605 (4,3%)	1.287 (4,9%)
Sul da Índia	556 (6,3%)	385 (1,3%)	253 (2,8%)
Japão	180 (1,8%)	50 (0,0%)	1.034 (0,5%)
Cingapura	143 (2,8%)	33 (0,0%)	112 (0,9%)
Hong Kong	102 (4,9%)	42 (2,4%)	57 (0,0%)
Austrália, Derby	<sup>(1)</sup> 170 (0,0%)	—	217 (0,0%)
Darwin	23 (4,3%)	27 (3,7%)	1.807 (2,1%)
Grécia	<sup>(1)</sup> 53 (3,8%)	—	857 (1,8%)
Itália	<sup>(1)</sup> 50 (0,0%)	—	127 (0,0%)
Brasil,	158 (0,0%)	42 (0,0%)	<sup>(2)</sup> 275 (0,0%)
TOTAL	2.238 (5,8%)	1.184 (2,8%)	6.026 (2,2%)

(1) inclui pacientes virchowianos e tuberculóides

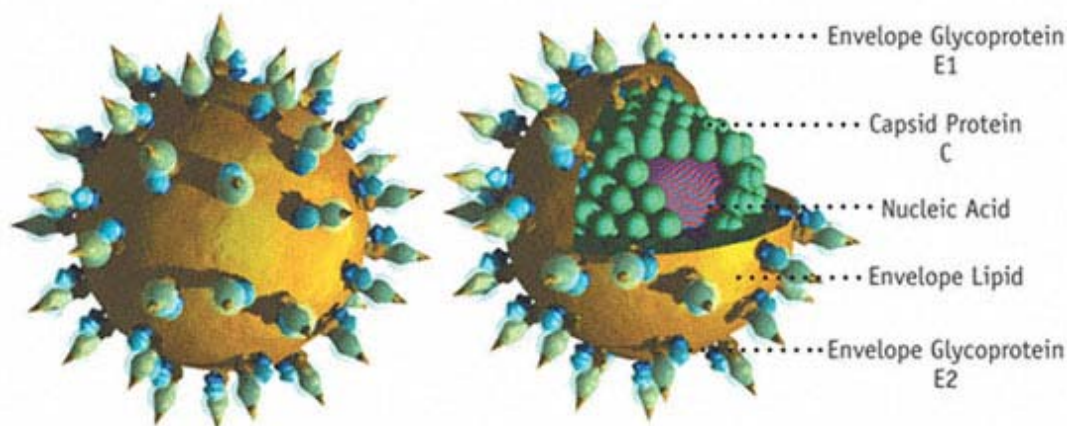
(2) inclui 166 controles do Rio Grande do Sul (Porto Alegre)

### 3.6.3 Hanseníase e o Vírus da Hepatite C

O HCV é atualmente reconhecido como causa primária de hepatite “Não-A, Não-B” (NANB) associada à transfusão. Trata-se de um vírus com genoma linear de ácido ribonucléico (RNA) da família *Flaviviridae*. A FIGURA 10 demonstra sua estrutura protéica composta de três proteínas estruturais: capsídeo ou *core* (C), envelope 1 (E1) e envelope 2 (E2/NS1); assim como seis proteínas não estruturais: NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a e NS5b (BUSEK e OLIVEIRA, 2003).



FIGURA 10 – MODELO DO VÍRUS DA HEPATITE C



FONTE: PHYSICIANS' RESEARCH NETWORK, 2004.

Embora a apresentação aguda da infecção pelo HCV seja geralmente moderada, com apenas 10 a 25% dos pacientes desenvolvendo icterícia, cerca de 85% dos indivíduos infectados irão desenvolver hepatite crônica com sérias seqüelas como cirrose e carcinoma hepatocelular além de possível risco de vida. Isso ocorre devido à fraca resposta humoral à infecção. Acredita-se haver influências hormonais e genéticas na patogênese da hepatite C, sendo que a doença comumente progride mais rapidamente em homens e em idades mais elevadas (STRAUSS, 2001).

O diagnóstico laboratorial da hepatite C é realizado rotineiramente pelo teste de ELISA que detecta anticorpos anti-HCV. Devido à alta sensibilidade desse teste, sugere-se a utilização do imunoblot (RIBA) como teste confirmatório, evitando assim provável superestimativa com o uso isolado do ELISA.

Dados da OMS demonstram maior prevalência mundial de HCV (maior que 10%) na Tunísia, Guiné, Mongólia, e nos Camarões. No Brasil a prevalência encontrada foi de 1,0 a 2,5%; sendo que em doadores de sangue, a região sul apresenta taxa de 0,5% de acordo com dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2000 (BRASIL / MINISTÉRIO DA SAÚDE/PROGRAMA NACIONAL DE HEPATITES VIRAIS, 2004).

A pesquisa de anticorpos anti-HCV têm identificado populações de risco elevado para infecção por HCV, como hemofílicos e doentes renais crônicos. A hanseníase pode ser considerada outro fator de risco a esta infecção, principalmente para pacientes internados por longo período (EGAWA et al, 1996).

Diversos estudos de associação entre hanseníase e hepatite C foram conduzidos em diferentes regiões do mundo (QUADRO 6). Pacientes hansenianos de diversos países africanos (CISSE et al, 1990; DENIS et al, 1991; FROMMEL et al, 1993; DENIS et al, 1994) e do Japão (EGAWA et al, 1996) apresentaram alta prevalência de infecção pelo HCV.

No Brasil, existe apenas um estudo que demonstrou baixa prevalência de hepatite C em indivíduos com hanseníase, de Goiânia, o qual incluiu pacientes do ambulatório do Programa de Controle de Hanseníase e internados em colônia da região metropolitana (ROSA, MARTINS e VANDERBORGHT, 1996).

#### QUADRO 6 - PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HEPATITE C EM PACIENTES HANSENIANOS

LOCAL / ANO / AUTOR(ES)	PACIENTES HANSENIANOS (número total / % HCV+)	CONTROLES (número total / % HCV+)
África / 1990 / Cisse et al	41 (85,4%)	46 (63,0%)
Africa / 1991 / Denis et al	966 (4,0 a 16,0%)	1148 (0,0 a 1,8%)
<sup>(1)</sup> Africa / 1991 / Cisse et al	41 (7,3%)	46 (2,1%)
Etiópia / 1993 / Frommel et al	332 (3,6%)	220 (1,4%)
África / 1994 / Denis et al	1.309 (7,1%)	1.469 (2,6%)
Japão / 1996 / Egawa et al	229 (30,0%)	923 (1,2%)
Senegal / Renaudineau et al	175 (0,6%)	943 (0,6%)
Brasil / 1996 / Rosa, Martins e Vanderborght	216 (1,8%)	<sup>(2)</sup> (1,4%)

(1) resposta ao relato de Denis et al, 1991

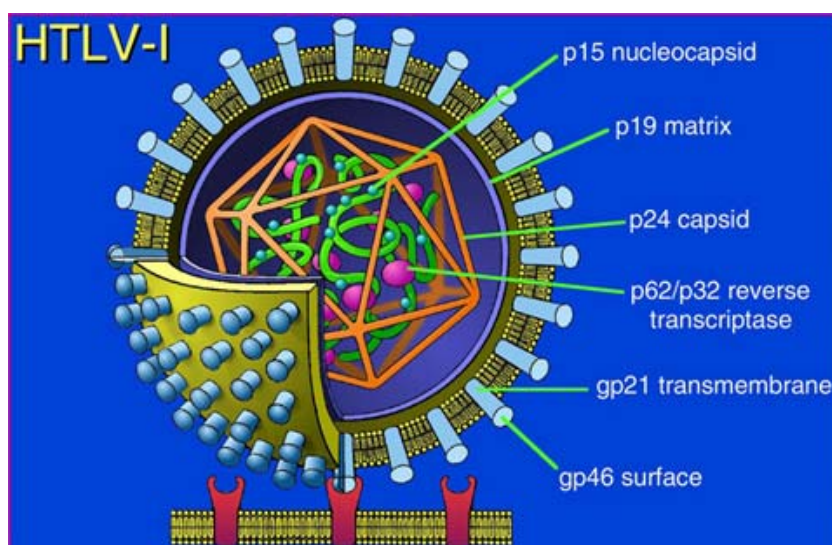
(2) controles provenientes de: Brasil / 1992 / Rosa et al

#### 3.6.4 Hanseníase e os Vírus Linfotrópico das Células T humanas I e II (HTLV-I+II)

Os vírus HTLV-I e HTLV-II são retrovírus humanos tipo C muito semelhantes. O vírus HTLV-I está etiológicamente associado com a leucemia de células T em adultos (ALT), mielopatia (HAM) e paraparesia espástica tropical (TSP) (VERDIER et al, 1990). Outras doenças podem estar relacionadas com o vírus como polimiosite, artrite, uveíte, síndrome de Sjogren e outras doenças pulmonares (LECHAT et al, 1997). Embora ainda não comprovados, recentes relatos demonstram evidências da relação do HTLV-II com mielopatias crônicas (FERREIRA e ÁVILA, 2001).

Os vírions dos dois tipos de HTLV, conforme demonstrado na FIGURA 11, apresentam um envelope constituído por duas proteínas p21 e gp46; e um *core* central contendo três proteínas (p15, p19 e p24), e o genoma formado por duas moléculas de fita simples de RNA e enzimas (CIMERMAN e CIMERMAN, 2003).

FIGURA 11 – VÍRION DO VÍRUS HTLV



FONTE: THE OHIO STATE UNIVERSITY, 2004.

Apesar da sororeatividade cruzada entre os tipos de HTLV ser determinada pelas semelhanças genéticas entre os mesmos, alguns testes confirmatórios desenvolvidos recentemente permitem discriminar se a infecção foi causada pelo vírus tipo I ou tipo II.

O diagnóstico da infecção por HTLV I/II inicialmente é realizado através de testes de triagem, ou seja, testes de alta sensibilidade como o ELISA. Em seguida, sugere-se a utilização de testes confirmatórios como o ensaio de radioprecipitação (RIPA), a reação de IFI e o Western blot (WB) (CIMERMAN e CIMERMAN, 2003).

A infecção por HTLV-I é endêmica no sul-ocidental do Japão, no Caribe e em algumas regiões da África, com taxas de prevalência superiores a 1,0% enquanto que o HTLV-II ainda não apresenta distribuição geográfica definida (GABBAI et al, 1993). Ambos os vírus são amplamente distribuídos entre populações de alto risco de infecção, como imigrantes de áreas endêmicas, usuários de drogas intravenosas, prostitutas, pacientes

atendidos em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis e ameríndios das Américas do Norte e do Sul (VRIELINK e REESINK, 2004).

Investigações sobre a soroprevalência de HTLV-I/II no Brasil em doadores de sangue demonstraram taxas de 0,08 à 1,35 % de acordo com a região do país estudada (GALVÃO-CASTRO et al, 1997), valores esses confirmados em outros estudos (GABBAI et al, 1993; PROIETTI et al, 1994; FARIAS DE CARVALHO et al, 1997; SEGURADO et al, 1997). A soroprevalência do vírus foi analisada em prisioneiros de Minas Gerais, não sendo encontrada diferença estatística quando comparada com a observada em doadores de sangue da mesma região (1,6% x 0,09%; p=0,073) (CATALAN-SOARES, ALMEIDA e CARNEIRO-PROIETTI, 2000).

A prevalência do vírus em pacientes hansenianos tem sido analisada em diversos países demonstrando alta prevalência no Japão (HANADA et al, 1989; MUNEISHI et al, 1998); República Democrática do Congo (KASHALA et al, 1994; LECHAT et al, 1997), Congo e Costa do Marfim (VERDIER et al, 1990). Por outro lado, investigações realizadas em pacientes hansenianos na Etiópia (TEKLE-HAIMMANOT et al, 1990), Nova Iorque (GLASER et al, 1994), Senegal e Iêmen (VERDIER et al, 1990) revelaram baixa prevalência da infecção por HTLV I e II (QUADRO 7). Esta infecção ainda não foi analisada em pacientes hansenianos do Brasil.

#### QUADRO 7 - PRINCIPAIS ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE HTLV EM PACIENTES HANSENIANOS

LOCAL / ANO / AUTOR(ES)	PACIENTES HANSENIANOS (número total / % HTLV+)	CONTROLES (número total / % HTLV+)
Japão / 1989 / Hanada et al	555 (25,8%)	2.296 (8,5%)
Etiópia / 1990 / Tekle-Haimanot et al	250 (0,4%)	365 (0,0%)
Congo, Costa do Marfim, Senegal e Iêmen / 1990 / Verdier et al	1.493 (0,0 a 5,7%)	1.866 (0,0 a 1,9%)
New York / 1994 / Glaser et al	107 (1,9%)	_____
<sup>(1)</sup> Zaire / 1994 / Kashala et al	57 (8,8%)	_____
<sup>(1)</sup> Zaire / 1997 / Lechat et al	377 (37,4%)	143 (25,2%)
Japão / 1998 / Muneishi et al	<sup>(2)</sup> 450 (8,4%) <sup>(3)</sup> 394 (8,6%)	_____

(1) atual República Democrática do Congo

(2) Sanatório A

(3) Sanatório B

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi planejado em um delineamento de caso-controle, para investigação da associação entre a hanseníase e outras infecções virais.

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES

Considerou-se como “caso” todos os pacientes com diagnóstico confirmado para hanseníase, apresentando diferentes formas da doença, virgens ou não de tratamento, curados ou não, que passavam por acompanhamento nos ambulatórios de hanseníase do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e do Centro Regional de Especialidades-Barão (CRE-Barão) da Secretaria do Estado do Paraná, além dos que estavam internados no Hospital de Dermatologia Sanitária do Paraná (HDSPR), no período de agosto de 2002 a agosto de 2003.

Foram incluídos como “controle”, doadores de sangue do Serviço de Hemoterapia do HC-UFPR, que fizeram a doação no ano de 2003, período em que o maior número de casos foi estudado. Para fins de análise, o grupo-controle foi emparelhado por frequência aos casos em sexo e idade.

### 4.2 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram incluídos sequencialmente 203 casos, sendo que 23 pertenciam ao HC-UFPR, 71 ao HDSPR (61 internados e 10 habitantes da colônia), e 109 ao CRE-Barão. Destes, quatro casos foram excluídos do estudo: dois que mesmo consentindo em participar da pesquisa, não compareceram para coleta da amostra de sangue venoso; e outros dois, por não terem seus prontuários encontrados após a coleta das respectivas amostras. Portanto, foram considerados 199 pacientes como casos em potencial.

Para as análises baseadas nas formas clínicas dos pacientes, foram excluídos 23 pacientes que possuíam forma clínica “não especificada”, sendo portanto considerados, neste caso, 176 casos.

A seleção dos controles foi retrospectiva à investigação dos casos, e os mesmos foram selecionados em sequência, obedecendo à proporção demonstrada na TABELA 1 no emparelhamento por sexo e faixa de idade. Foi considerada uma proporção menor entre o

número de casos e de controles acima de 50 anos de idade pela dificuldade em encontrar doadores de sangue nesta faixa de idade.

TABELA 1 - PROPORÇÃO ENTRE PACIENTES E CONTROLES DE ACORDO COM SEXO E FAIXA DE IDADE

FAIXA DE IDADE SEXO	15 A 24 ANOS (a/b)	25 A 49 ANOS (a/b)	ACIMA DE 50 ANOS (a/b)
Feminino	05/20	33/132	39/117
Masculino	04/16	42/168	76/228
TOTAL	09/36	75/300	115/345
Proporção	1:4	1:4	1:3

NOTA: a/b = número de pacientes/ número de controles

#### 4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado em projeto-piloto pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, e pelos Comitês de Ética do HC-UFPR e da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná.

Todos os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa, sendo que todos preencheram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1).

Todas as informações, obtidas tanto em entrevista como em prontuário, foram mantidas em sigilo sob sistema de codificação, e somente os responsáveis pelo estudo tiveram acesso aos dados detalhados dos pacientes, bem como dos resultados.

Os resultados dos exames sorológicos realizados nos pacientes foram enviados aos responsáveis pelos ambulatórios de Hanseníase do Serviço de Dermatologia do HC-UFPR e do CRE-Barão, além do HDSPR para devidas providências.

#### 4.4 REGISTROS DOS CASOS

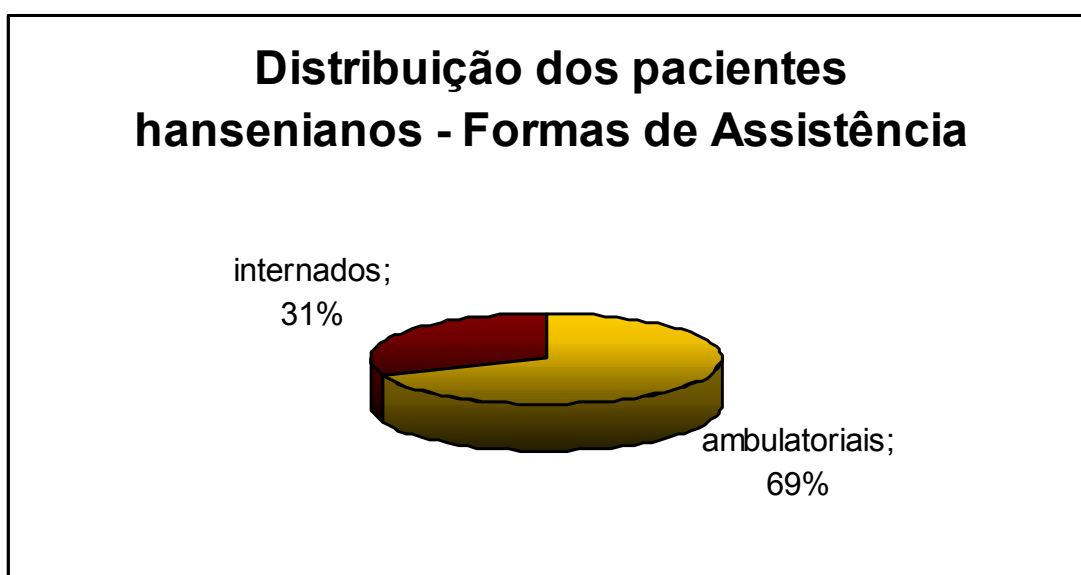
O primeiro processo ao que os pacientes submeteram-se foi a entrevista sobre dados históricos com o intuito de minimizar possíveis vieses que podem ocorrer na utilização de registros não padronizados, através do preenchimento de um questionário padrão (APÊNDICE 2).

Os demais dados cadastrais foram obtidos através de consulta da Ficha do Sistema de Informações de Agravos de Notificação - SINAN (ANEXO 1) e outras informações, todas obtidas em prontuário médico.

#### 4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES E CONTROLES

Após as exclusões necessárias ( $n=4$ ), o estudo foi composto por 199 pacientes com Hanseníase, dentre os quais 138 eram ambulatoriais e 61 internados (22 do HC-UFPR, 71 do HDSPR, e 106 do CRE-Barão) e 681 controles (FIGURA 12).

FIGURA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE DE ACORDO COM A FORMA DE ASSISTÊNCIA PRESTADA



A idade dos pacientes estudados variou de 18 a 94 anos, com média de  $52 \pm 16$  anos (média  $\pm$  desvio padrão) e mediana de 53 anos. Para o grupo-controle a média de idade foi de  $45 \pm 12$  anos, e mediana de 50 anos. Devido ao pareamento por faixa de idade, a distribuição etária foi semelhante para casos e controles (TABELA 2).

Setenta e sete pacientes eram do sexo feminino e 122 do masculino. Entre os controles 412 eram do sexo masculino e 269 do feminino (TABELA 3).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTROLES NORMAIS DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE

FAIXA DE IDADE	PACIENTES		CONTROLES	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
15 a 24 anos	9	4,5	36	5,3
25 a 49 anos	75	37,7	300	44,0
acima de 50 anos	115	57,8	345	50,7
TOTAL	199	100	681	100

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTROLES NORMAIS DE ACORDO COM SEXO

SEXO	PACIENTES		CONTROLES	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
Masculino	122	61,3	412	60,5
Feminino	77	38,7	269	39,5
TOTAL	199	100	681	100

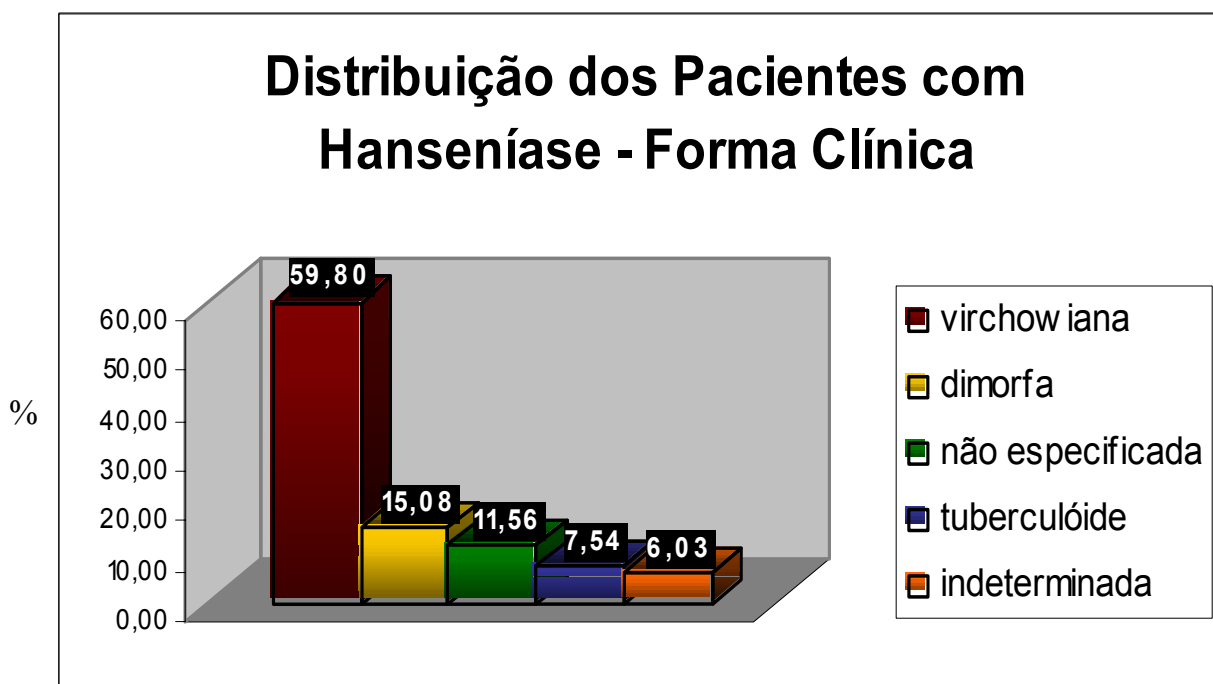
Para a avaliação das formas clínicas da doença, foi considerada a classificação de Ridley e Jopling (RIDLEY e JOPLING, 1966) sendo que estes dados foram coletados a partir de dados do prontuário clínico (FIGURA 13).

Cento e dezenove casos (119/199; 59,8%) apresentavam a forma virchowiana e 15 (15/199; 7,5%) a forma tuberculóide. Foram ainda incluídos 30 pacientes com as formas dimorfa (30/199; 15,1%) e 12 com a forma indeterminada (12/199; 6,0%). Outros pacientes



analisados não possuíam forma clínica definida sendo então considerados como forma clínica “não especificada” (23/199; 11,6%).

FIGURA 13 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES HANSENIANOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA DA DOENÇA



#### 4.6 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES HANSENIANOS

Vinte e seis (13,1%) pacientes relataram em entrevista terem recebido transfusão sanguínea no passado e sessenta e oito (34,2%) pacientes haviam feito algum tratamento médico nos últimos 2 anos.

Ao serem questionados da presença de outras infecções, 163 (81,9%) pacientes informaram não saber se haviam entrado em contato com outro agente infeccioso, 18 (9,0%) afirmaram não possuir outra infecção, e 18 (9,0%) relataram a presença de algumas infecções virais (hepatites A, B, e C, AIDS e herpes), bacterianas (sífilis e gonorréia) e parasitárias (Doença de Chagas e Malária).

#### 4.7 COLETA DE AMOSTRAS

As amostras de sangue venoso foram coletadas no volume de 7 mL em tubo sem anticoagulante, logo após a entrevista. Essas amostras foram separadas por centrifugação, e as alíquotas de soro foram mantidas à temperatura de -20°C até serem testadas.

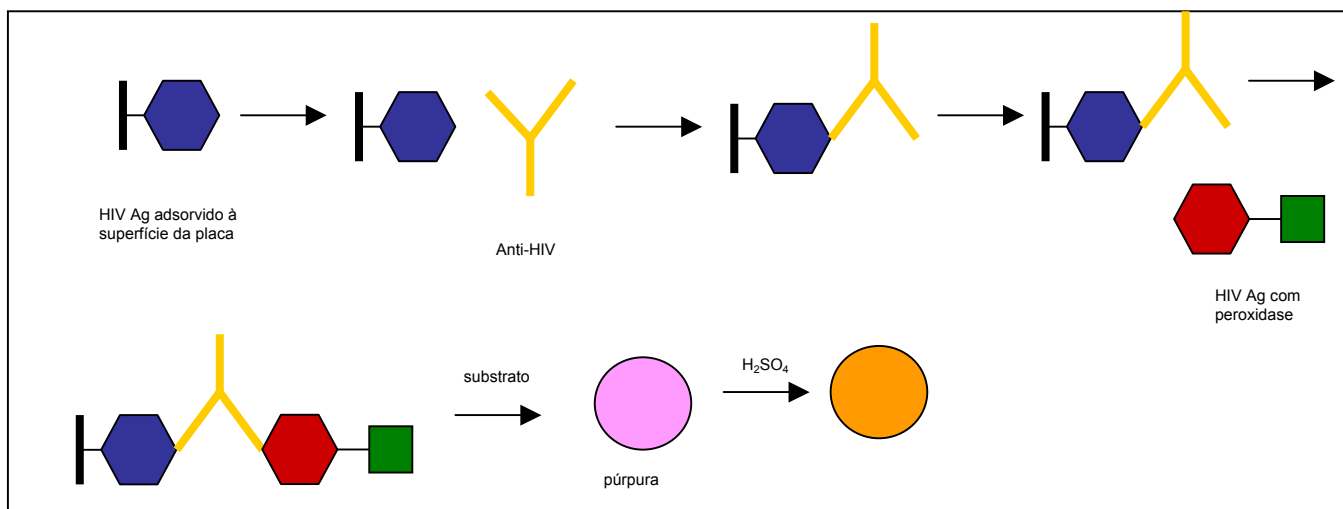
#### 4.8 EXAMES SOROLÓGICOS

As amostras foram testadas para os anticorpos anti-HCV (a-HCV) para hepatite C, a-HBc (a-HBc) e HBsAg para hepatite B, anti-HIV 1+2 (a-HIV 1+2) e anti-HTLV I+II (a-HTLV I+II) no Laboratório de Sorologia do Serviço de Hemoterapia do HC-UFPR.

##### 4.8.1 Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus da Imunodeficiência Humana Tipos 1 e 2 (a-HIV 1+2)

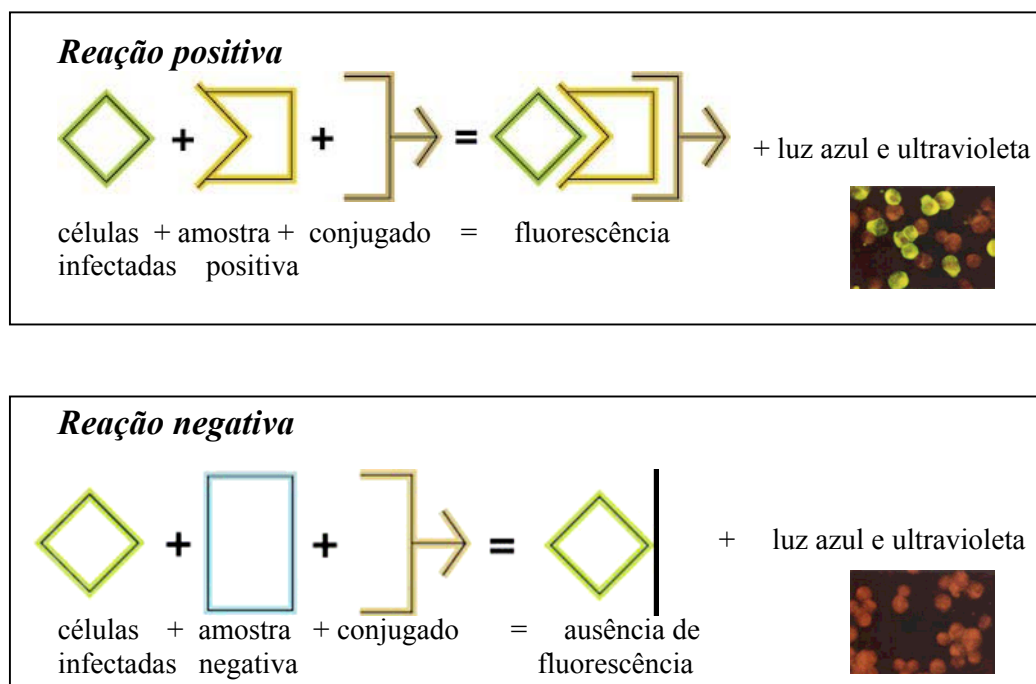
Anticorpos dos tipos IgG e IgM contra HIV 1+2 foram detectados por um EIA do tipo “sanduíche” (Murex HIV-1.2.O, Murex Biotech Limited, Temple Hill- United Kingdom). Esse teste utiliza microcavidades revestidas com: um peptídeo sintético que representa uma região imunodominante do HIV-1 (O), uma proteína recombinante derivada de proteínas do envelope do HIV-1 e do HIV-2 e uma proteína do *core* do HIV. Os anticorpos capturados ligam-se à mistura dos mesmos epítomos, conjugada com peroxidase (FIGURA 14). As amostras repetidamente positivas foram retestadas através de MEIA para HIV-1 (grupos M e O) e HIV-2 (AxSYM® HIV ½ gO, Abbott GmbH, Wiesbaden-Germany) e por um teste de IFI para HIV-1 utilizando-se células K37-3 infectadas pelo HIV-1 e fixadas em lâminas de microscopia para fluorescência (IFI – HIV-1 – BioManguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - Brasil) (FIGURA 15). As amostras só foram consideradas HIV positivas quando reagentes em todos os testes (FIGURA 16).

FIGURA 14 – DETECÇÃO DE ANTI-HIV 1+2 PELO MÉTODO EIA (MUREX HIV-1.2.O)



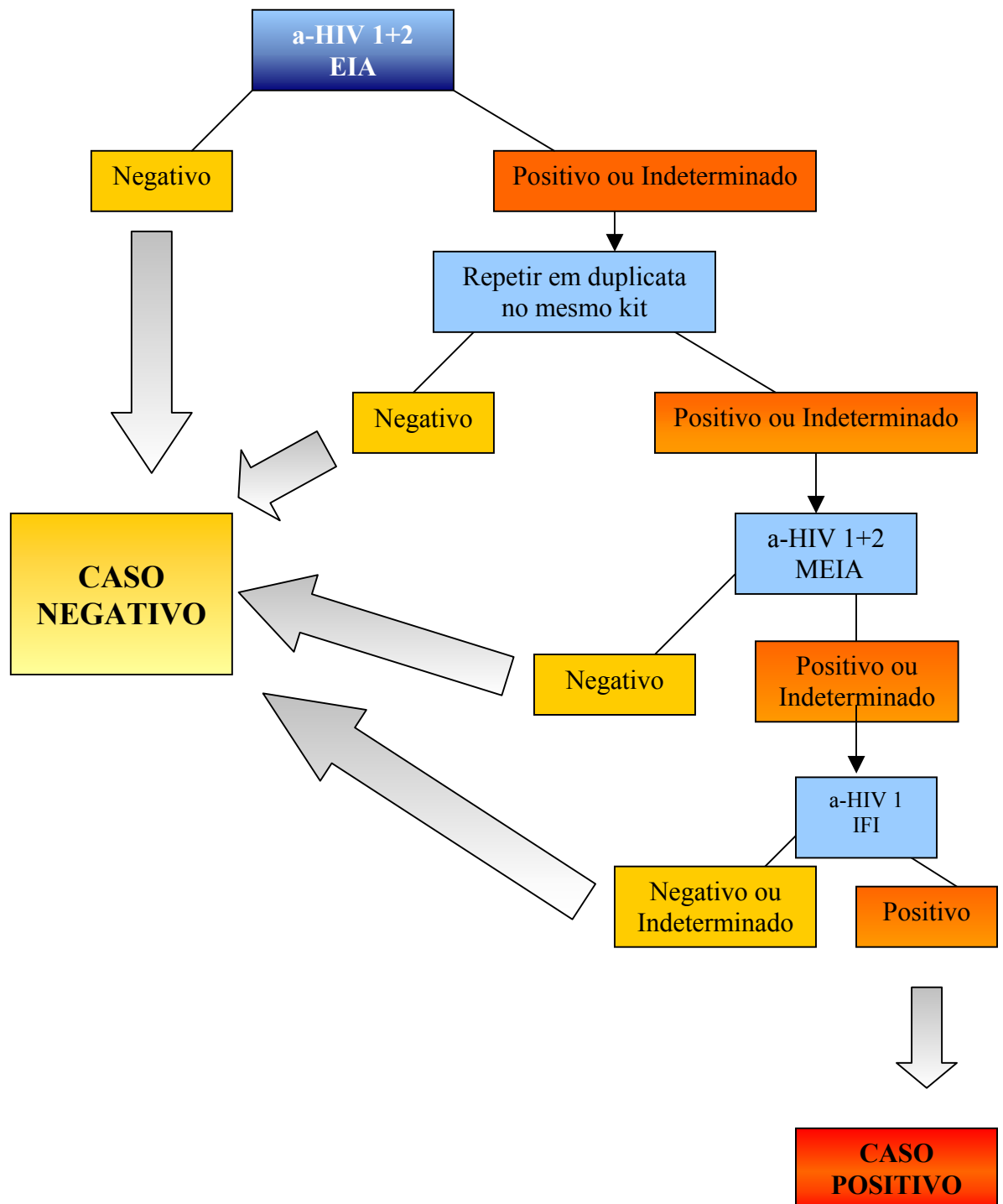
ADAPTADO DE: CAPELLETO e GONÇALVES, 2004.

FIGURA 15 – DETECÇÃO DE ANTI-HIV-1 PELO MÉTODO DE IFI (IFI – HIV-1 – BIOMANGUINHOS)



ADAPTADO DE: [http://www.bio.fiocruz.br/interna/pdf/BMDCO\\_010\\_00bkifihiv.pdf](http://www.bio.fiocruz.br/interna/pdf/BMDCO_010_00bkifihiv.pdf)

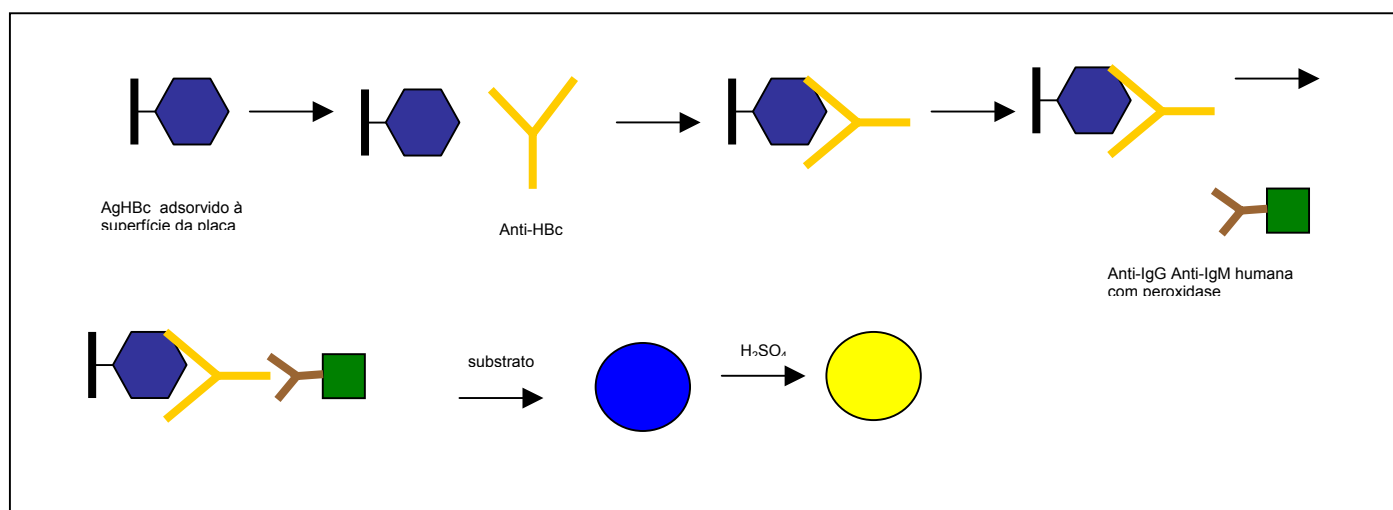
FIGURA 16 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA A-HIV 1+2



#### 4.8.2 Pesquisa de Marcadores (HBsAg, a-HBc e a-HBs) para Hepatite B

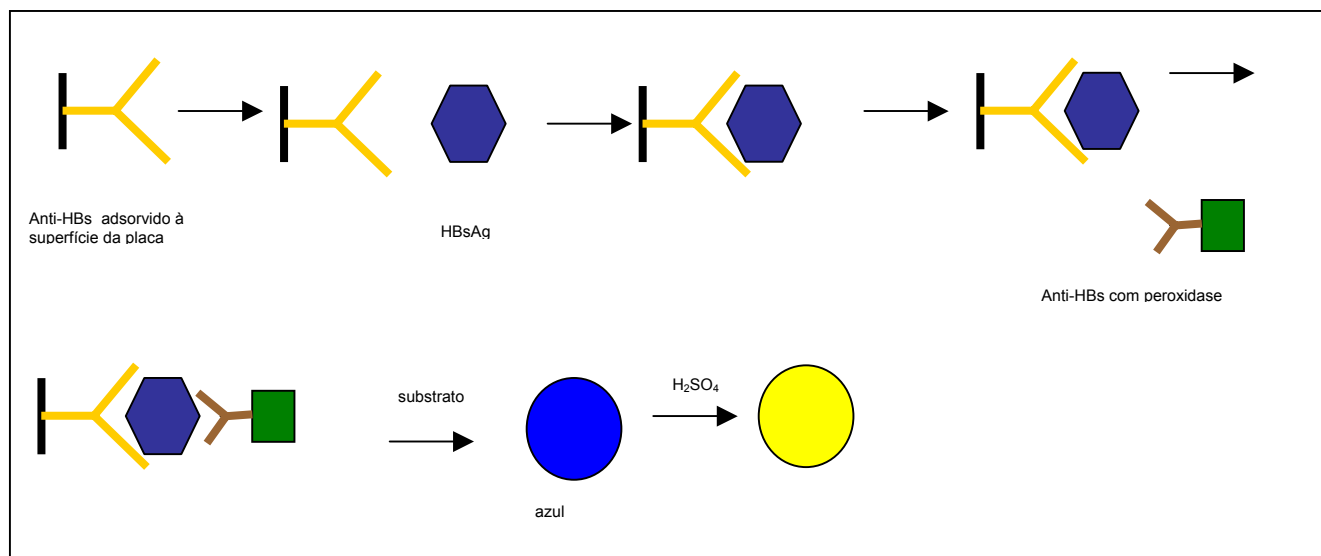
Para a triagem sorológica do HBV, foi utilizado um EIA para detecção simultânea de anticorpos totais (IgG e IgM) dirigidos contra o antígeno do *core* do HBV (HBc recombinante) (MONOLISA<sup>®</sup> a-HBc PLUS, BIO-RAD, Marnes La Coquette - França) (FIGURA 17). Além do a-HBc foi investigada, a presença do antígeno HBsAg através de um EIA do tipo “sanduíche”, que utiliza três anticorpos monoclonais selecionados pela sua capacidade de se ligarem aos diferentes subtipos de HBsAg atualmente conhecidos (MONOLISA<sup>®</sup> HBsAg PLUS, BIO-RAD (FIGURA 18), Marnes La Coquette – França). As amostras positivas tanto para a-HBc como para HBsAg foram retestadas pelos mesmos kits para confirmação dos resultados (FIGURAS 19 e 20). Os casos que apresentaram a-HBc total isolado (sem a presença do HBsAg) foram testadas por MEIA para detecção do anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B (a-HBs) (Murex anti-HBs, Murex Biotech Limited, Temple Hill- United Kingdom) , marcador produzido na resposta imunológica ao HBsAg (FIGURA 21).

FIGURA 17 – DETECÇÃO DE a-HBc PELO MÉTODO DE EIA (MONOLISA<sup>®</sup> ANTI-HBc PLUS– BIO-RAD)



ADAPTADO DE: CAPELLETTO e GONÇALVES, 2004.

FIGURA 18 – DETECÇÃO DE HBsAg PELO MÉTODO DE EIA (MONOLISA<sup>®</sup>  
HBsAg PLUS – BIO-RAD)



ADAPTADO DE: CAPELLETTO e GONÇALVES, 2004.

FIGURA 19 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA a-HBc

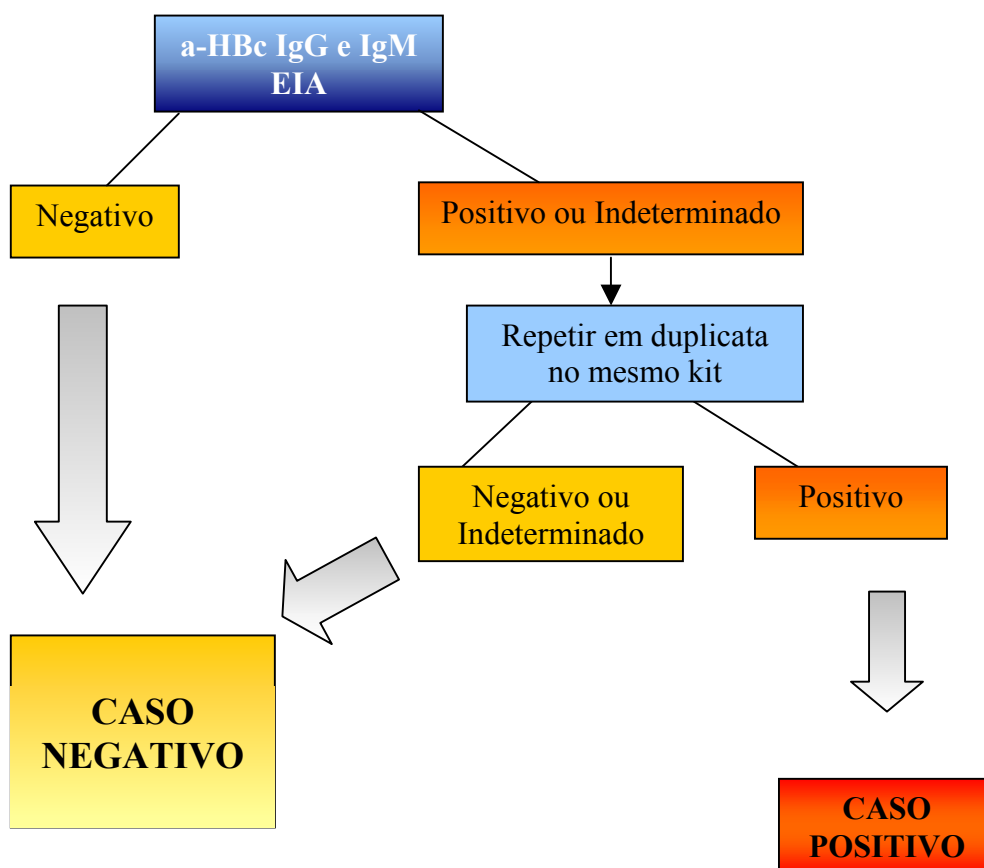


FIGURA 20 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA HBsAg

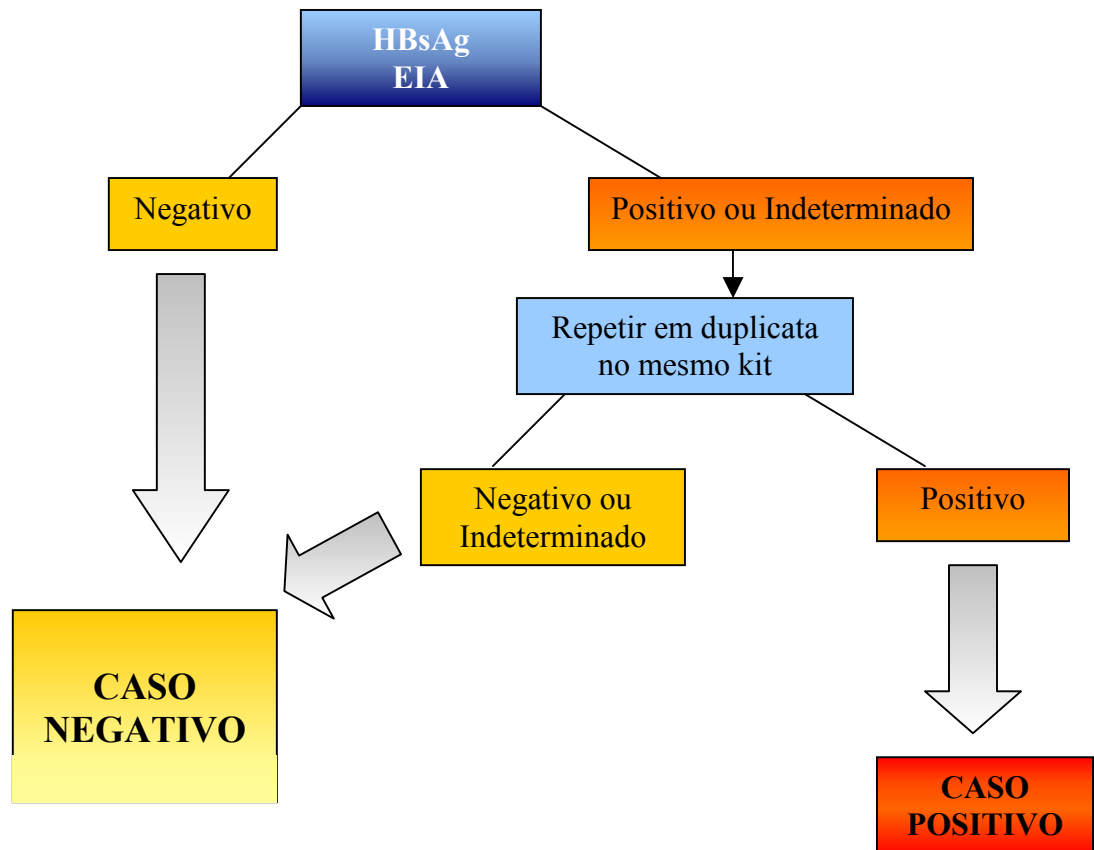
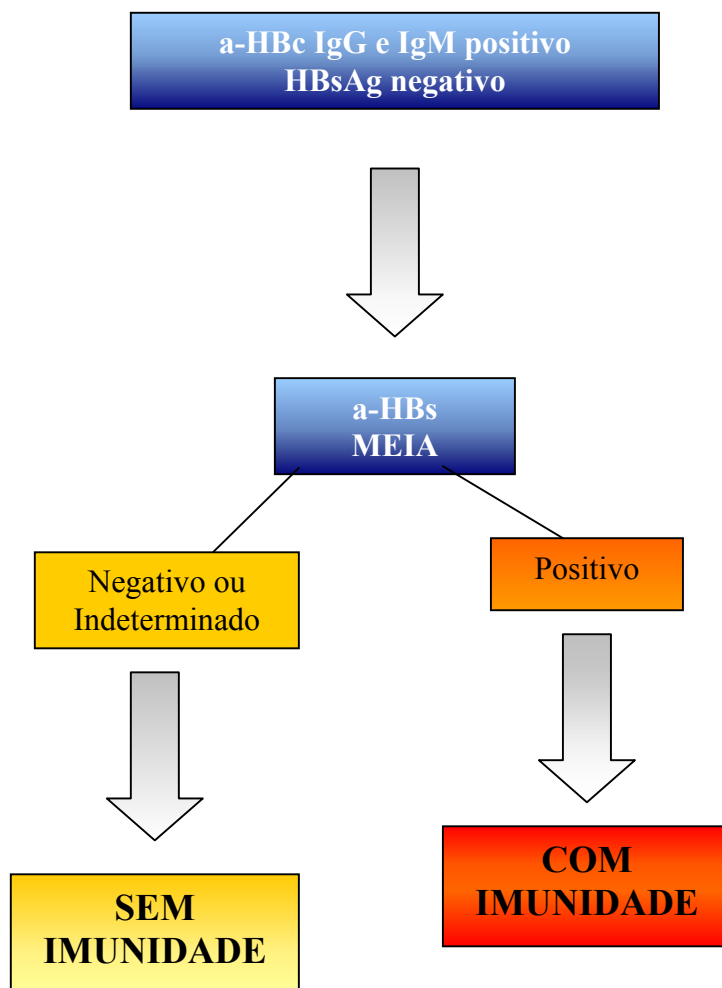


FIGURA 21 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA a-HBs



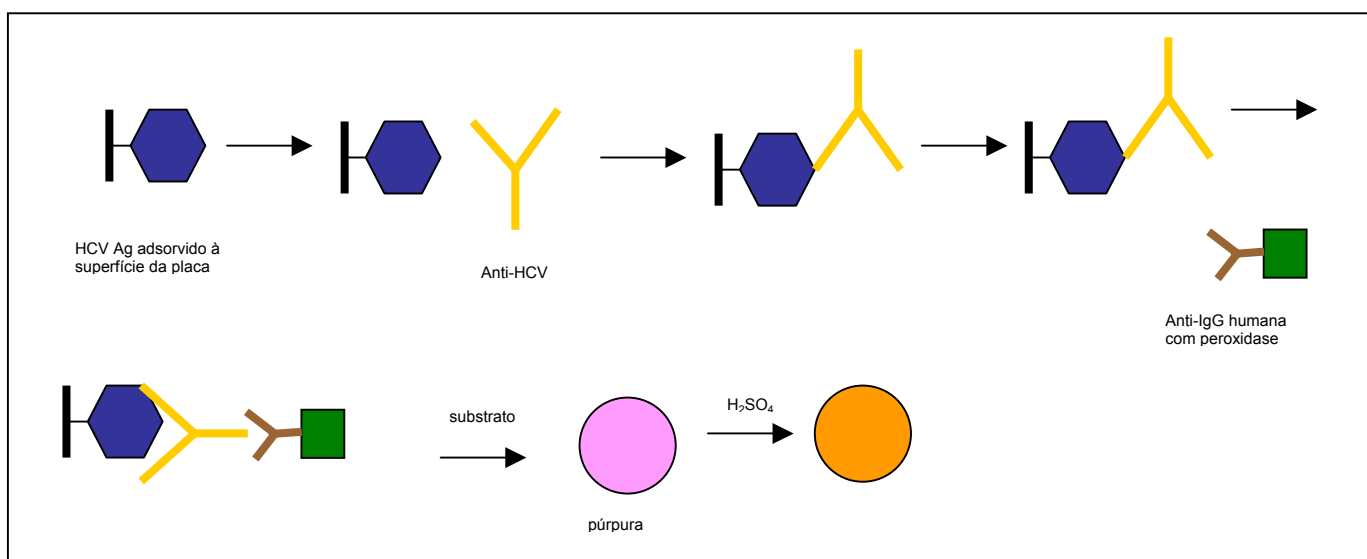
#### 4.8.3 Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus da Hepatite C (HCV)

Anticorpos contra HCV foram detectados por EIA de terceira geração utilizando-se antígenos do *core* (proteínas estruturais) e NS3, NS4 e NS5 (proteínas não estruturais) (Murex anti-HCV-version 4.0, Murex Biotech S.A. Ltda, Kyalami-South Africa) (FIGURA 22). As amostras diluídas foram incubadas em cavidades cobertas por antígenos altamente purificados que contêm as seqüências do núcleo e das regiões NS3, NS4 e NS5 do HCV. Os anticorpos capturados foram detectados através da ligação com anticorpo monoclonal anti-IgG humana conjugado com peroxidase. As amostras positivas foram confirmadas com o mesmo kit. Todas as amostras a-HCV confirmadamente positivas foram retestadas por um teste enzimático de imunoblot que utiliza antígenos recombinantes de HCV (c33c and NS5) e



peptídeos sintéticos (5-1-1p, c100p and c22p) fixados em bandas individuais nas tiras do teste (CHIRON RIBA HCV 3.0 SIA, Chiron Corporation, Emerville-United States) (FIGURA 23). Essas amostras foram consideradas positivas quando ambos resultados revelaram positividade, de acordo com o fluxograma apresentado a seguir (FIGURA 24).

FIGURA 22 – DETECÇÃO DE ANTI-HCV PELO MÉTODO DE EIA (MUREX ANTI-HCV-VERSION 4.0)



ADAPTADO DE: CAPELLETTO e GONÇALVES, 2004.

FIGURA 23 – DETECÇÃO DE ANTI-HCV PELO MÉTODO DE IMUNOBLOT  
(CHIRON RIBA HCV 3.0 SIA)

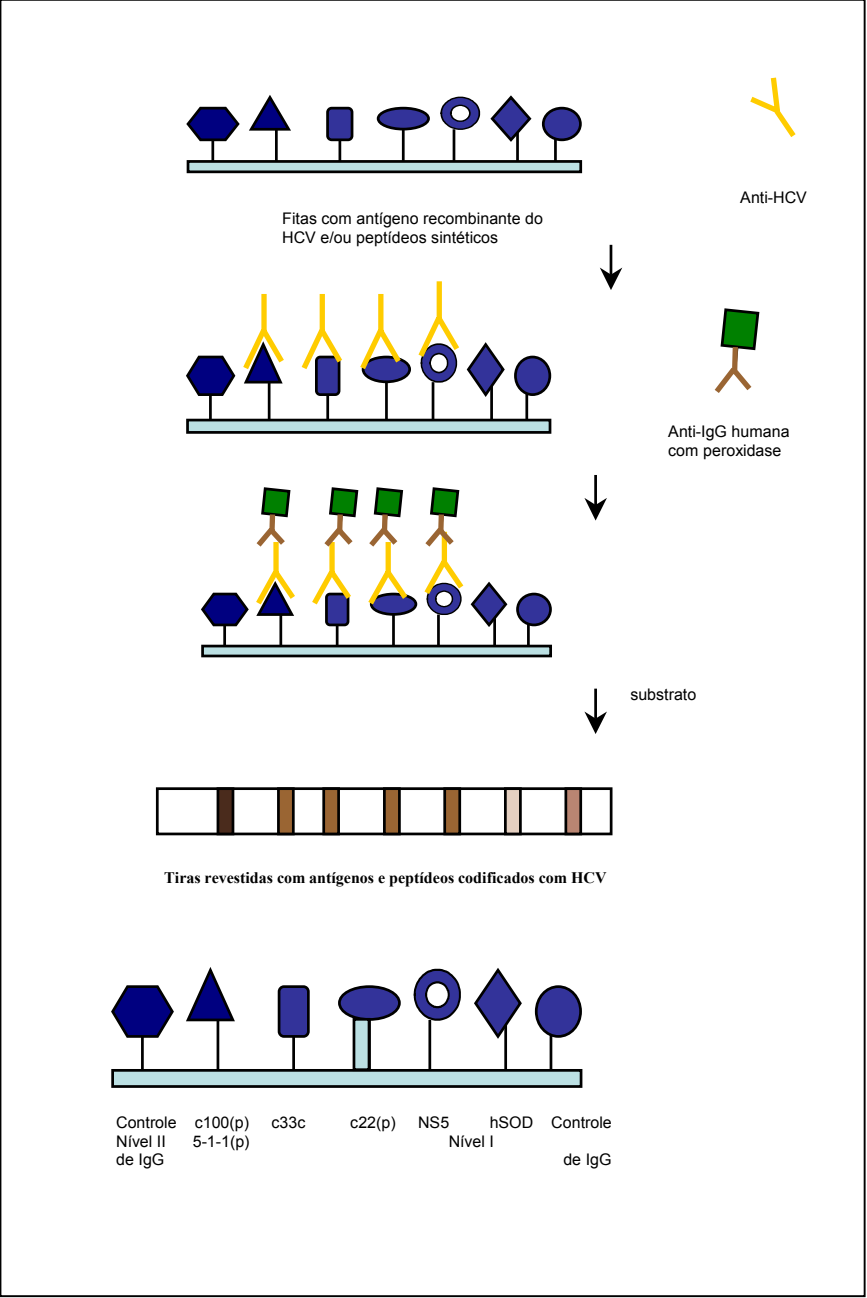
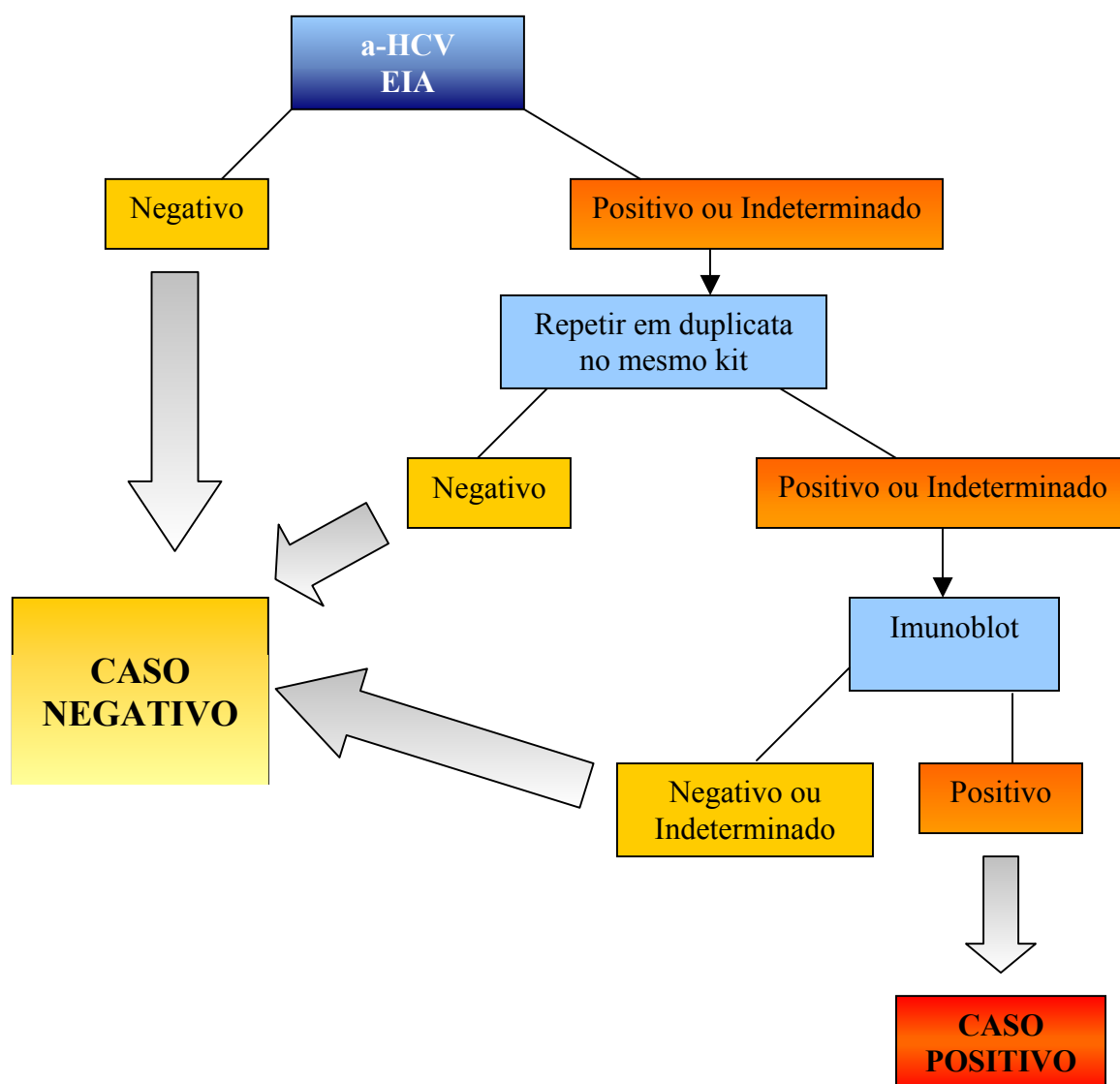


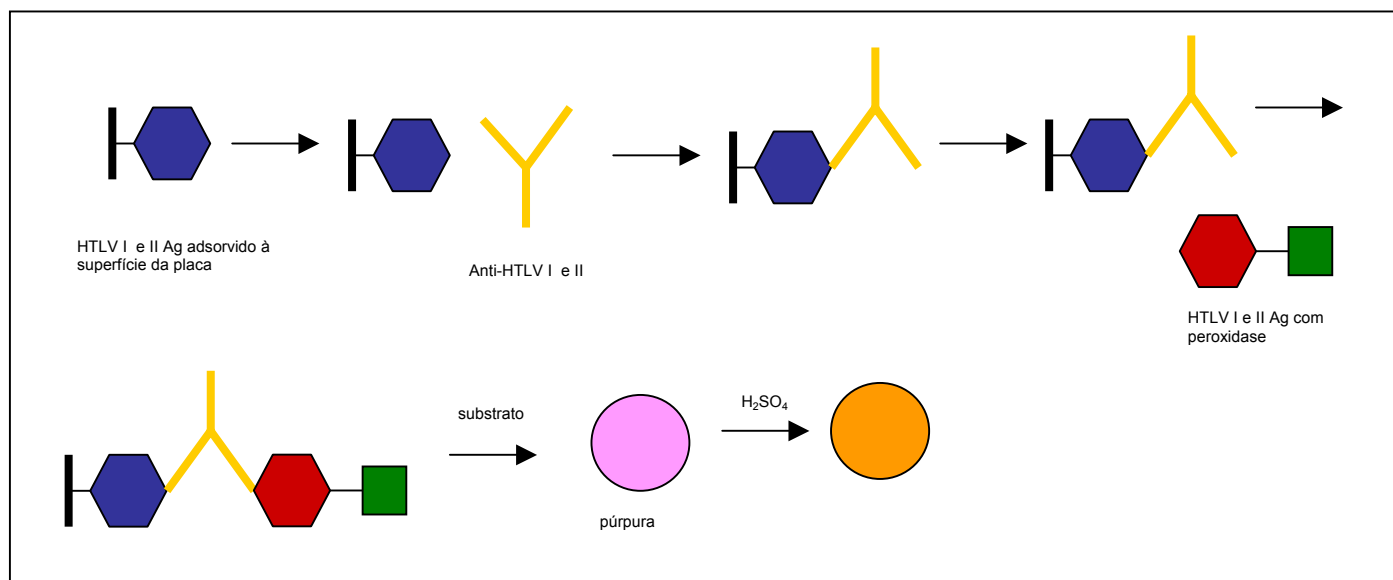
FIGURA 24 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA ANTICORPOS ANTI-HCV



#### 4.8.4 Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus Linfotrófico das Células T Humanas Tipos I e II (a-HTLV I+II)

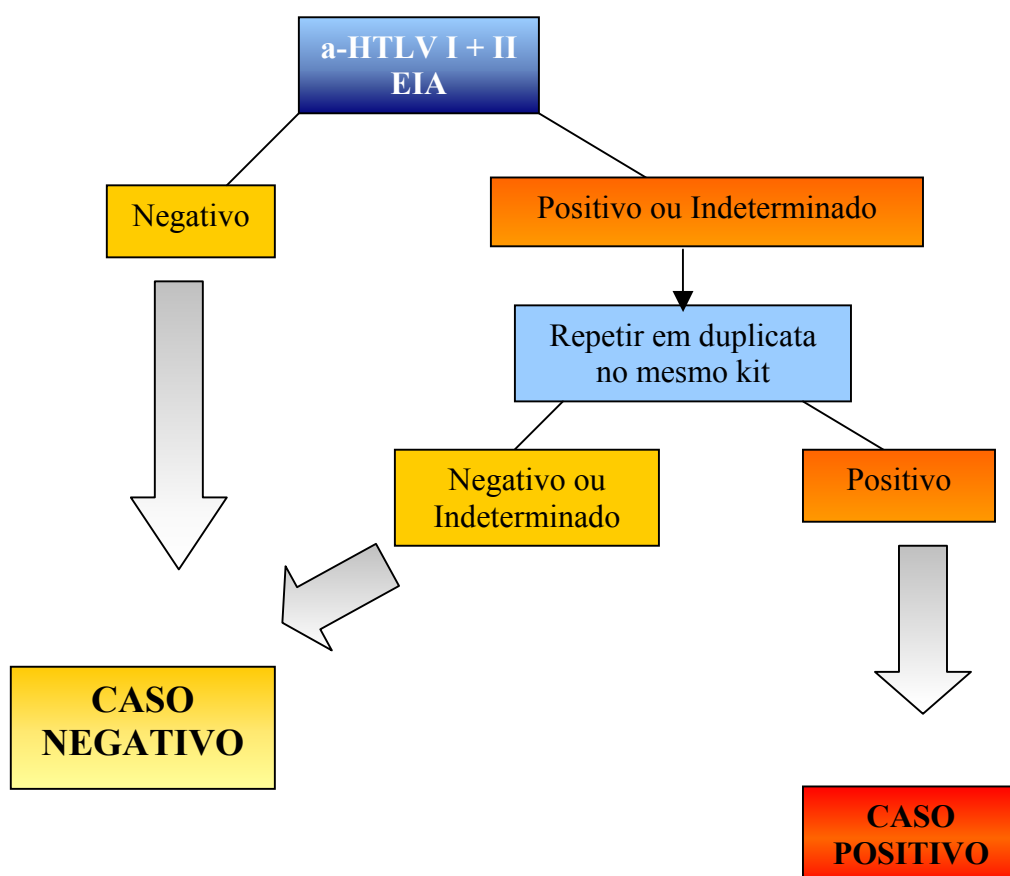
Os anticorpos anti-HTLV I+II foram determinados através de EIA, utilizando-se microcavidades revestidas com peptídeos sintéticos representando regiões imunodominantes de proteínas do envelope do HTLV-I e HTLV-II e uma proteína transmembrânica recombinante do HTLV-II. Uma mistura dos mesmos peptídeos antigênicos e da proteína recombinante do HTLV-I conjugado com peroxidase é adicionada numa segunda etapa e esses ligam-se aos anticorpos específicos já capturados aos antígenos nas cavidades (Murex HTLV I+II, Murex Biotech Limited, Temple Hill- United Kingdom) (FIGURA 25). As amostras positivas ou indeterminadas foram submetidas à confirmação em duplicata no mesmo kit (FIGURA 26).

FIGURA 25 – DETECÇÃO DE A-HTLV I+II PELO MÉTODO DE EIA (MUREX HTLV I+II)



ADAPTADO DE: CAPELLETTO e GONÇALVES, 2004.

FIGURA 26 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM SOROLÓGICA PARA A-HTLV I+II



#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a realização dos exames sorológicos dos casos e controles, os resultados foram organizados em planilha única junto aos dados demográficos, sócioepidemiológicos e clínicos dos pacientes hansenianos e controles (APÊNDICE 3) contendo todas as informações necessárias para a análise estatística: código, idade, sexo, formas de assistência (ambulatorial ou internado) e clínica, bem como todos os resultados sorológicos por infecção investigada.

Comparou-se os resultados obtidos através do cálculo da “razão de chances” ou *odds ratio* (OR), extremamente utilizado na análise de estudos do tipo caso-controle, com os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Este instrumento de avaliação investiga

a probabilidade da ocorrência de um evento dividida pela probabilidade de sua não ocorrência (DORIA FILHO, 1999), através da construção de uma tabela de contingência (TABELA 4) e da seguinte fórmula:

$$\text{razão das chances (OR)} = A \times D / B \times C$$

TABELA 4 – TABELA DE CONTINGÊNCIA PARA CÁLCULO DE *ODDS RATIO*

	CO-INFECÇÃO		TOTAL
	Presente	Ausente	
Caso	A	B	A+B
Controle	C	D	C+D
TOTAL	A+C	B+D	A+B+C+D

Foi aplicada a Correção de Haldane (BUSINESS STATISTICS CENTER, 2004) nos casos em que a tabela de contingência apresentou algum valor igual a zero, que soma 0,5 a cada frequência encontrada, possibilitando assim o cálculo do OR conforme a fórmula a seguir:

$$\text{razão das chances (OR)} = (A+0,5) \times (D+0,5) / (B+0,5) \times (C+0,5)$$

O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar a diferença entre as prevalências das diversas co-infecções investigadas nos casos e controles, a fim de verificar se as proporções observadas entre as amostras diferem significativamente (Programa Microsoft® Excel 2002).

Quando as frequências esperadas apresentaram valores menores que cinco (5), utilizou-se o Teste Exato de Fisher, que calcula a probabilidade de associação das características que estão em análise. Este teste foi calculado através do Software R.

O nível de significância mínimo adotado para todos os testes foi de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPOS 1E 2 (A-HIV 1+2)

Entre os 199 pacientes hansenianos que participaram do estudo, somente um caso (0,50%) foi positivo para anti-HIV 1+2. A paciente, do sexo feminino e com 41 anos, havia sido atendida no ambulatório e apresentava a forma dimorfa da hanseníase. Na época da coleta de sangue a paciente passava bem, não apresentando manifestações graves em relação à hanseníase ou à AIDS. Contudo, esta paciente foi internada em janeiro do ano de 2003 com quadro de insuficiência respiratória aguda e acidose metabólica desenvolvendo choque séptico refratário ao tratamento com drogas vasoativas e disfunção de múltiplos órgãos, falecendo depois de parada cardiorespiratória.

Entre os 681 controles, apenas um indivíduo do sexo masculino e de 55 anos (0,15%) apresentou positividade para anti-HIV 1+2 (TABELA 5).

A positividade de anticorpos anti-HIV 1+2 no grupo de pacientes hansenianos não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparados ao grupo-controle (0,50% vs 0,15%; OR=3,43 IC95%=0,21 – 55,16; p=NS).

TABELA 5 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HIV 1+2 EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES

	<i>Nº casos</i> (%)	<i>Nº controles</i> (%)	<i>OR</i> (IC95%)	<i>Teste</i> <i>estatístico</i>	<i>Nível de</i> <i>significância</i>
A-HIV 1+2 positivo	1 (0,50)	1 (0,15)	3,43	Exato de	NS
A-HIV 1+2 negativo	198 (99,50)	680 (99,85)	(0,21 – 55,16)	Fisher	
<b>TOTAL</b>	199 (100)	681 (100)	—	—	—

NOTA: NS = não significativo

## 5.2 PESQUISA DE MARCADORES (HBsAg, a-HBc E a-HBs) PARA HEPATITE B

A positividade para a infecção pelo HBV foi de 39,70% (79/199) nos pacientes hansenianos e de 6,31% (43/681) nos controles. Ao comparar a frequência de marcadores sorológicos para hepatite B de maneira agrupada (HBsAg e/ou a-HBc) em pacientes hansenianos e controles, observou-se diferença estatística significativa entre ambos os grupos (39,70% *vs* 6,31%; OR= 9,77, IC95%= 6,42 – 14,86;  $p < 0,004$  E<sup>-30</sup>), demonstrando uma associação positiva entre a hanseníase e a co-infecção pelo HBV (TABELA 6).

TABELA 6 - PREVALÊNCIA DE MARCADORES DE HEPATITE B (HBsAg e a-HBc) EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES

	<i>Nº casos</i> (%)	<i>Nº controles</i> (%)	<i>OR</i> (IC95%)	<i>Teste</i> <i>estatístico</i>	<i>Nível</i> <i>de</i> <i>significância</i>
Marcadores de hepatite B positivo	79 (39,70)	43 (6,31)	9,77 (6,42 – 14,86)	Chi quadrado	$p < 0,004$ (E <sup>-30</sup> )
Marcadores de hepatite B negativo	120 (60,30)	638 (93,69)			
<b>TOTAL</b>	199 (100)	681 (100)	—	—	—

Entre os pacientes hansenianos positivos para os marcadores do HBV (79/199), 51 eram do sexo masculino e 28 do sexo feminino e entre os controles (43/681), 27 eram do sexo masculino e 16 do feminino. Não houve diferença entre a positividade para os marcadores de HBV quanto ao sexo dos pacientes ( $p=0,444$ ) (FIGURA 27).

Com relação à faixa etária, 51 pacientes (64,56%) positivos para hepatite B apresentaram idade igual ou superior a 50 anos, enquanto que 27 (34,18%) ficavam na faixa de 25 a 49 anos e apenas 1 (1,26%) entre 15 e 24 anos. Estas taxas foram semelhantes às faixas de idade dos controles ( $p=0,117$ ) em que 30 indivíduos (69,77%) apresentavam idade superior a 50 anos e 13 (30,23%) ficavam entre 25 a 49 anos (FIGURA 28).



FIGURA 27 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS HBV POSITIVOS DE ACORDO COM O SEXO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE E CONTROLES

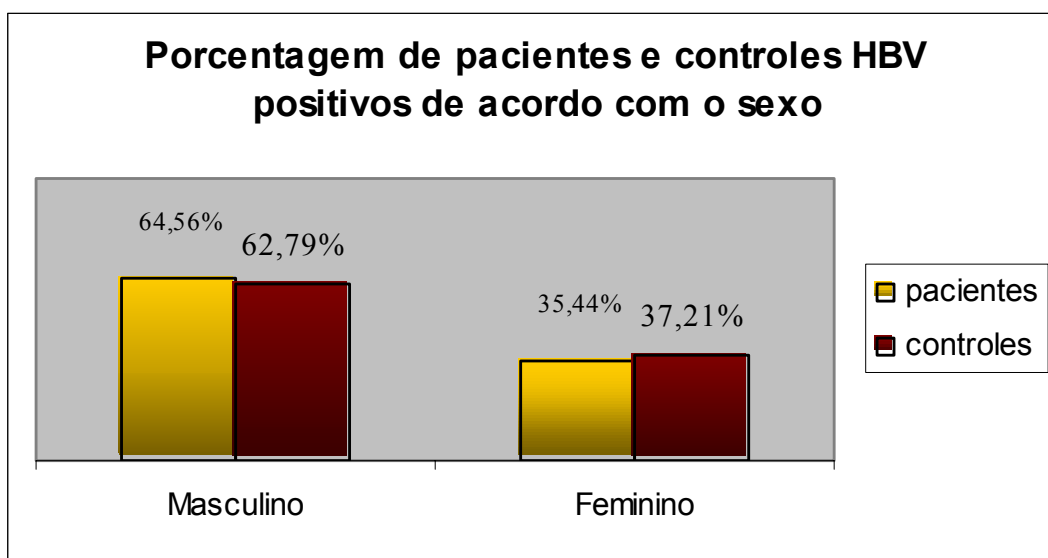
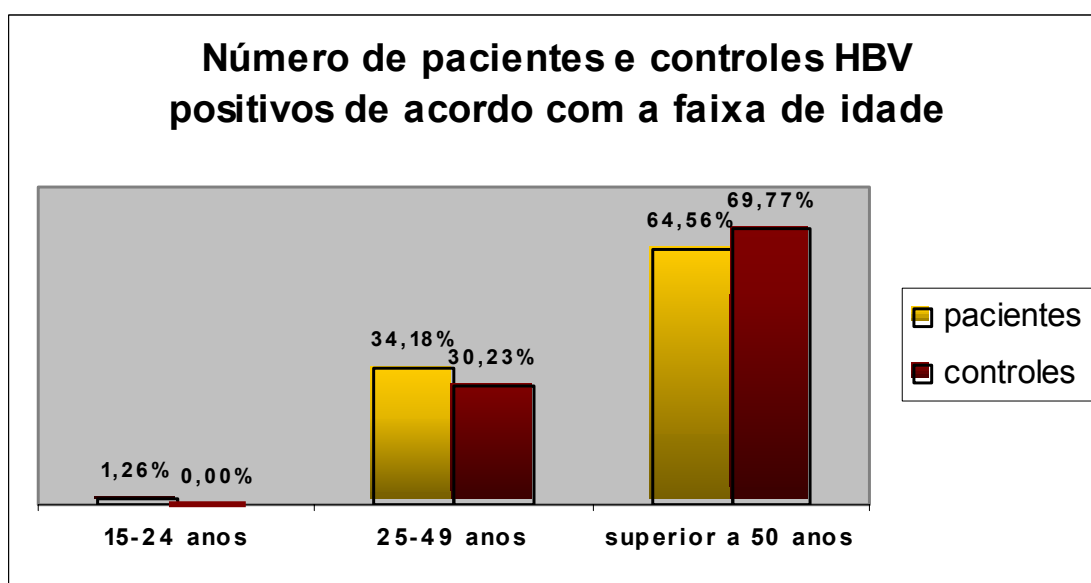


FIGURA 28 – POSITIVIDADE PARA HBV DE ACORDO COM A IDADE DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES



Entre os 79 casos considerados positivos para HBV, 02 (2,53%) apresentaram HBsAg isolado, 03 (3,80%) HBsAg e a-HBc reagentes, e 74 (93,67%) a-HBc com ou sem a-HBs. Entre os controles, apenas 01 (2,32%) apresentou HBsAg e a-HBc positivo e 42 (97,68%) somente a-HBc. Quanto ao marcador de imunidade ao HBV (a-HBs), analisado entre 74 pacientes e 42 controles a-HBc positivos e HBsAg negativos, observou-se sua presença em 50 desses pacientes e em 30 controles (OR = 0,83; IC 95% 0,36 – 1,91), sugerindo não haver associação entre a presença do a-HBs em pacientes hansenianos (TABELA 7).

TABELA 7 - POSITIVIDADE DE MARCADORES PARA O VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES NORMAIS

MARCADORES DA HEPATITE B	PACIENTES NÚMERO (%)	CONTROLES NÚMERO (%)
HBsAg isolado	2 (2,53%)	0 (0,00%)
HBsAg e A-HBc reagentes	3 (3,80%)	1 (2,32%)
A-HBc reagente e A-HBs não reagente	24 (30,38%)	12 (27,91%)
A-HBc e A-HBs reagentes	50 (63,29%)	30 (69,77%)
TOTAL	79 (100%)	43 (100%)

Dos 199 pacientes incluídos no estudo, 26 (13,06%) haviam recebido transfusão e entre estes, 12 (46,15%) apresentaram positividade para HBsAg e/ou a-HBc. Os resultados obtidos, mesmo excluindo-se esses pacientes, foram estatisticamente significativos (OR = 8,28; IC 95% 5,39 – 12,73;  $p=0,006.E^{-24}$ ).

Observou-se uma associação positiva ao comparar os marcadores da hepatite B (HBsAg e/ou a-HBc) entre os 55 (46,22%) pacientes hansenianos com a forma virchowiana e os 15 (26,32%) pacientes com as demais formas clínicas; tuberculóide, dimorfa e indeterminada (TABELA 8). É importante salientar que 9 pacientes positivos para algum marcador de hepatite B foram excluídos dessa análise pelo fato não possuírem forma clínica especificada nos documentos analisados.

Entre os 61 pacientes hansenianos internados, 38 (62,29%) apresentaram positividade para HBV (HBsAg e/ou a-HBc); enquanto que entre os 138 pacientes ambulatoriais, 41

(29,71%) foram positivos para hepatite B. Esses resultados demonstraram uma associação positiva estatisticamente significativa entre a infecção pelo HBV e o confinamento dos pacientes (OR=3,91; IC95%=2,07 - 7,37;  $p<0,015$  E<sup>-3</sup>) (TABELA 9).

TABELA 8 - PREVALÊNCIA DE HEPATITE B ENTRE PACIENTES COM HANSENÍASE VIRCHOWIANA E COM AS DEMAIS FORMAS CLÍNICAS

	<i>Nº casos</i> (%)		<i>OR</i> (IC95%)	<i>Teste</i> <i>estatístico</i>	<i>Nível de</i> <i>significância</i>
	<i>virchowianos</i>	<sup>(1)</sup> <i>demais formas</i>			
Marcadores de hepatite B positivo	55 (46,22)	15 (26,32)	2,41 (1,21 – 4,80)	<sup>(2)</sup> Chi Quadrado	<sup>(2)</sup> p = 0,017
Marcadores de hepatite B negativo	64 (53,78)	42 (73,68)			
<b>TOTAL</b>	119 (100)	57 (100)	—	—	—

<sup>(1)</sup> foram excluídos os pacientes que apresentavam forma clínica “não especificada”

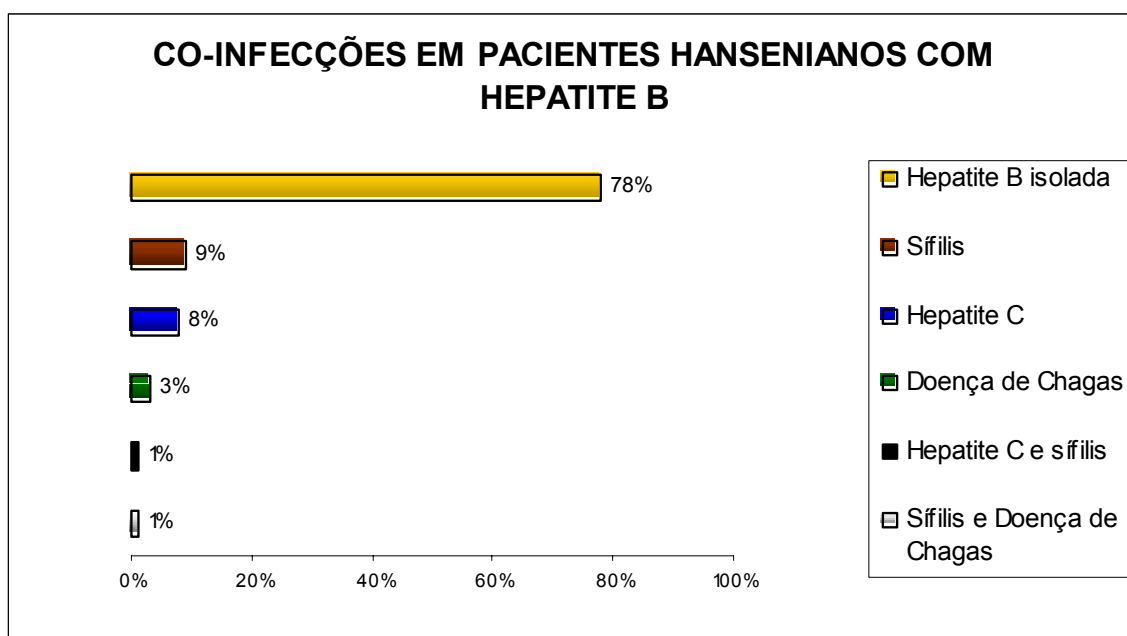
<sup>(2)</sup> teste realizado analisando as demais formas da doença isoladamente

TABELA 9 - PREVALÊNCIA DE MARCADORES PARA HEPATITE B (HBsAg E/OU A-HBc) EM PACIENTES HANSENIANOS INTERNADOS E AMBULATORIAIS

	<i>Nº casos</i> (%)		<i>OR</i> (IC95%)	<i>Teste</i> <i>estatístico</i>	<i>Nível de</i> <i>significância</i>
	<i>Internados</i>	<i>ambulatoriais</i>			
Marcadores de hepatite B positivo	38 (62,29)	41 (29,71)	3,91 (2,07 – 7,37)	Chi Quadrado	p =0,015 (E <sup>-3</sup> )
Marcadores de hepatite B negativo	23 (37,71)	97 (70,29)			
<b>TOTAL</b>	61 (100)	138 (100)	—	—	—

As seguintes infecções concomitantes foram observadas nos pacientes hansenianos HBV positivos (79): sete apresentaram positividade para sífilis, seis para HCV, dois para Doença de Chagas, um para HCV e sífilis, e um para sífilis e Doença de Chagas (FIGURA 29).

FIGURA 29 – OUTRAS INFECÇÕES CONCOMITANTES EM PACIENTES HANSENIANOS COM POSITIVIDADE PARA MARCADORES DE HEPATITE B



Dois anos após a coleta das amostras de sangue, a avaliação dos pacientes internados positivos para hepatite B (38) demonstrou que: 17 tiveram alta (9 mulheres e 8 homens, média de idade=63 anos), 12 continuaram internados (4 mulheres e 8 homens, média de idade=46 anos) e 8 foram a óbito (1 mulher e 7 homens; média de idade=73 anos). Sete pacientes residentes na colônia do hospital, considerados ambulatoriais, apresentaram hepatite B positiva, sendo que destes 1 permaneceu na Colônia (homem de 87 anos), 2 foram internados (1 mulher e um homem, média de idade=66 anos) e 3 foram a óbito (2 mulheres e um homem, média de idade=67 anos). Uma das pacientes da colônia apresentou icterícia violenta e repentina, indo a óbito em poucos dias.

No total, 11 pacientes apresentando co-infecção com hepatite B, do HDSPR, foram a óbito no período de 2 anos após terem sido incluídos neste estudo (8 internados e 3 moradores da colônia).

### 5.3 PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

Com relação à positividade de anticorpos para HCV, observou-se entre os 199 casos de hanseníase investigados, 7 (3,52%) casos positivos para anticorpos contra o HCV, enquanto que entre os 681 controles somente um indivíduo (0,15%) foi positivo para a-HCV.

Esses resultados demonstram uma associação positiva com significância estatística entre hanseníase e a infecção pelo HCV, com OR de 24,69 (IC 95% 3,03 – 202,74;  $p=0,0002$ ) (TABELA 10).

TABELA 10 - PREVALÊNCIA DE A-HCV EM PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES

	<i>Nº casos</i> (%)	<i>Nº controles</i> (%)	<i>OR</i> (IC95%)	<i>Teste</i> <i>estatístico</i>	<i>Nível de</i> <i>significância</i>
A-HCV positivo	7 (3,52)	1 (0,15)	24,79 (3,03 – 202,74)	Exato de Fisher	$p = 0,0002$
A-HCV negativo	192 (96,48)	680 (99,85)			
<b>TOTAL</b>	199 (100)	681 (100)	—	—	—

Entre os 7 pacientes hansenianos positivos para HCV, 4 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino, enquanto que o único controle HCV positivo era do sexo masculino. Não houve diferença entre a positividade para a hepatite C quanto ao sexo dos pacientes ( $p=1,000$ ) (FIGURA 30).

Todos os pacientes e controles positivos para HCV apresentavam idade igual ou superior a 50 anos (57 a 90 anos) ( $p=0,02$ ) (FIGURA 31).

FIGURA 30 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS A-HCV POSITIVOS DE ACORDO COM O SEXO DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES

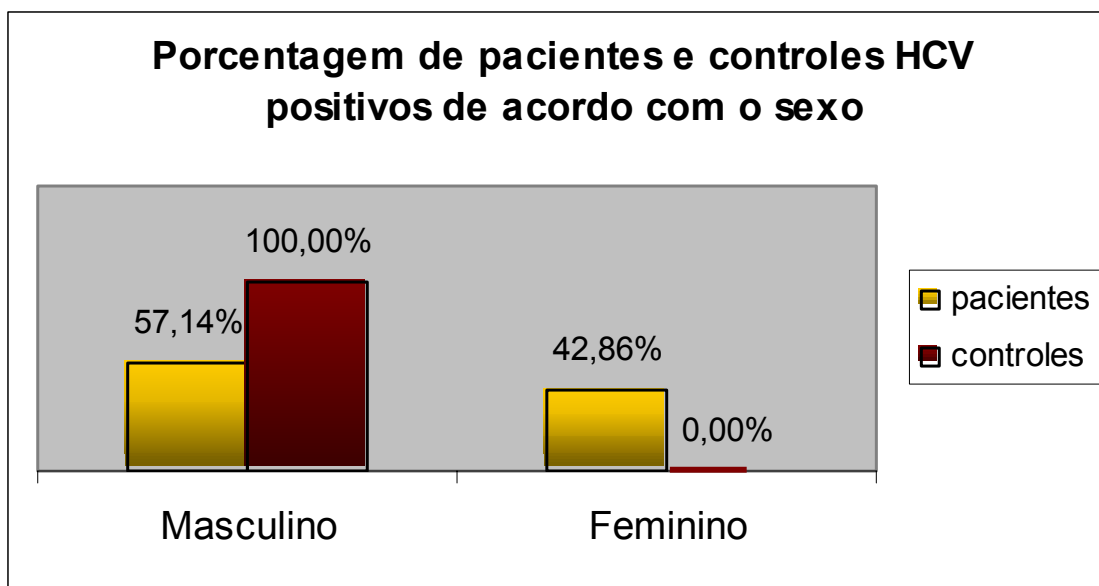
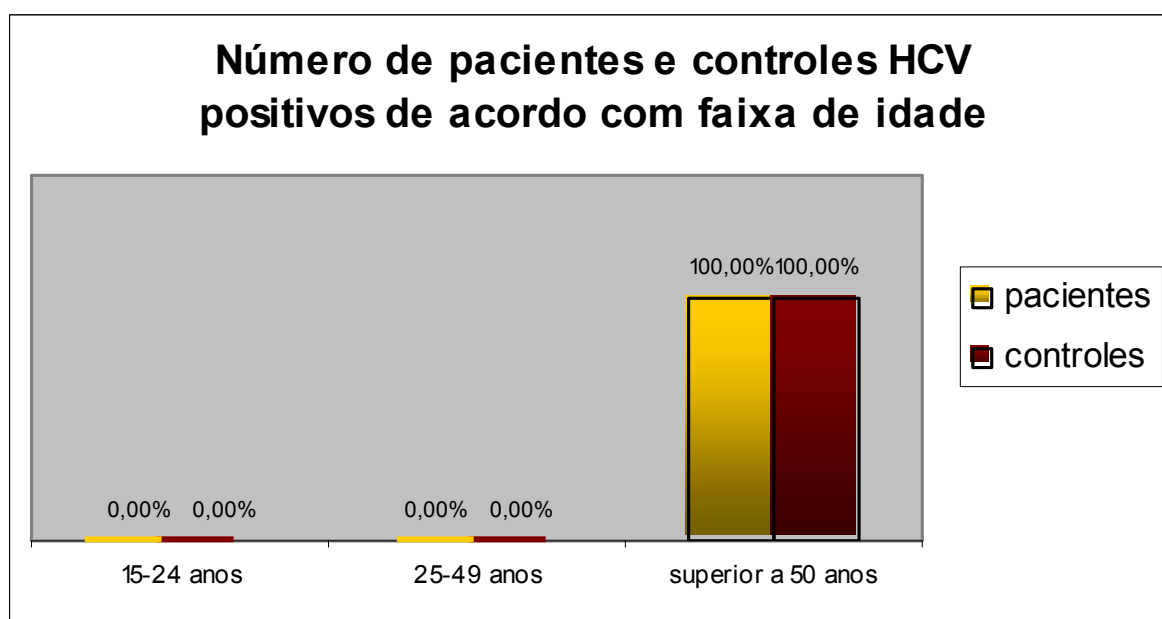


FIGURA 31 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS A-HCV POSITIVOS DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES



Entre os 26 pacientes que haviam recebido transfusão sanguínea, 03 (11,54%) apresentaram positividade para a-HCV. Mesmo após a exclusão desses pacientes, os resultados obtidos em relação à co-infecção dos pacientes hansenianos pelo HCV foram estatisticamente significativos (OR =14,17; IC 95% 1,57 – 127,50; p=0,002).

Observou-se que todos os casos positivos para a-HCV apresentavam a forma virchowiana da doença, ou seja, nenhum caso foi positivo nas demais formas clínicas da hanseníase. Apesar desse resultado, não foi demonstrada associação estatisticamente significativa ao se comparar a infecção pelo HCV com as formas clínicas da hanseníase (p=0,640) que revelou um OR de 7,67 (IC 95% 0,43 – 136,62) (TABELA 11).

Quando comparou-se a positividade para HCV de acordo com o tipo de assistência, observou-se que os pacientes internados apresentaram uma prevalência significativamente maior para a-HCV em relação aos pacientes ambulatoriais (9,84% vs 0,72%; OR= 14,95, IC 95%= 1,76 - 127,03; p=0,004) (TABELA 12).

De acordo com os registros de prontuários, dos 7 pacientes HCV positivos, 1 apresentava cardiopatia, 1 diabetes, 1 diabetes e cardiopatia, 1 hipertensão, 1 havia feito nefrectomia, e outro possuía distúrbios psiquiátricos.

Apenas um dos pacientes positivos para a-HCV havia referido apresentar hepatite B, os demais (6) relataram não ter conhecimento de ter apresentado hepatites virais (A, B, e C), ou infecção pelo HIV 1+2 ou pelo HTLV I+II. Dentre os sete pacientes positivos para a-HCV, seis apresentaram ainda positividade concomitante para HBV e um para HBV e sífilis (FIGURA 32).

FIGURA 32 – OUTRAS INFECÇÕES CONCOMITANTES EM PACIENTES  
HANSENIANOS COM POSITIVIDADE PARA ANTI-HCV

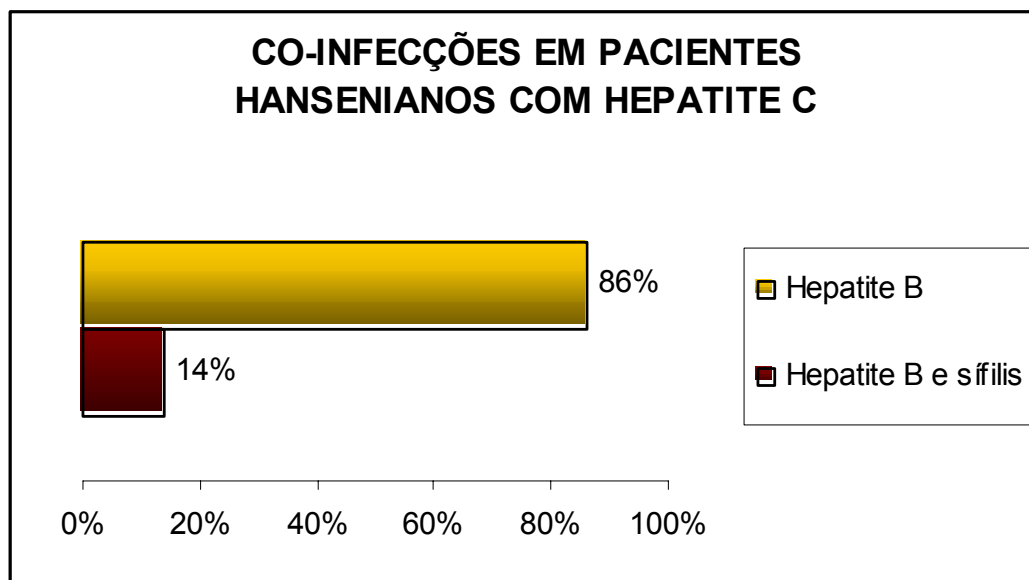


TABELA 11 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS A-HCV ENTRE PACIENTES COM  
HANSENÍASE VIRCHOWIANA E COM AS DEMAIS FORMAS  
CLÍNICAS DA DOENÇA

	Nº casos (%)		OR (IC95%)	Teste estatístico	<sup>(1)</sup> Nível de significância
	<i>virchowianos</i>	<i>demaís formas</i>			
A-HCV positivo	7 (5,88)	0 (0)	7,67	Exato de	
A-HCV negativo	112 (94,12)	57 (100)	(0,43 – 136,62)	Fisher	NS
<b>TOTAL</b>	119 (100)	57 (100)	—	—	—

NOTA: NS = não significativo

(1) análise estatística realizada nas diferentes formas da doença isoladamente



TABELA 12 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS A-HCV EM PACIENTES  
HANSENIANOS INTERNADOS E AMBULATORIAIS

	Nº CASOS (%)		OR (IC95%)	TESTE ESTATÍSTICO	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA
	Internados	Ambulatoriais			
A-HCV positivo	6 (9,84)	1 (0,72)	14,95	Exato de	
A-HCV negativo	55 (90,16)	137 (99,28)	(1,76 – 127,03)	Fisher	p = 0,004
TOTAL	61 (100)	138 (100)	—	—	—

Ao avaliarmos os pacientes positivos para a infecção pelo HCV (n=7) dois anos após a coleta das amostras, constatamos que dentre os pacientes internados 3 deles receberam alta do hospital (2 mulheres e 1 homem, média de idade=64 anos), 2 continuam internados (1 mulher e 1 homem, média de idade=69 anos) e 1 foi a óbito (homem de 90 anos). O único paciente ambulatorial na época de coleta das amostras, encontrou-se internado dois anos depois (homem de 68 anos).

#### 5.4 PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS TIPOS I E II (HTLV I+II)

Nenhum dos pacientes hansenianos que participaram do estudo (199) apresentaram positividade para os anticorpos anti-HTLV I+II. Entre os controles, apenas um indivíduo (0,15%) do sexo feminino e com 56 anos de idade apresentou resultado positivo para anti-HTLV I+II (TABELA 13). Para ambos os grupos, casos e controles, os resultados observados para anti-HTLV I+II foram semelhantes.

TABELA 13 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV I+II EM PACIENTES  
HANSENIANOS E CONTROLES

	<i>Nº casos</i> (%)	<i>Nº controles</i> (%)	<i>OR</i> (IC95%)	<i>Teste</i> <i>estatístico</i>	<i>Nível</i> <i>de</i> <i>significância</i>
A-HTLV I+II positivo	0 (0,00)	1 (0,15)	1,14	Exato de	NS
A-HTLV I+II negativo	199 (100)	680 (99,85)	(0,05 – 28,02)	Fisher	
<b>TOTAL</b>	199 (100)	681 (100)	—	—	—

NOTA: NS = não significativo

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPOS 1 E 2 (HIV 1+2)

A prevalência da infecção pelo HIV 1+2 encontrada em pacientes hansenianos em diversos estudos realizados no mundo variou de 0,29% no Rio de Janeiro (ANDRADE et al, 1997) a 33,0% no Zâmbia (MEERAN, 1989).

Ao analisarmos a prevalência da infecção pelo HIV 1+2 em pacientes hansenianos do Paraná em comparação ao grupo-controle, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (0,50% vs 0,15%; OR=3,43). No entanto, a OR obtida (3,43) sugere uma associação positiva entre ambas infecções, que pode tornar-se estatisticamente significativa se melhor investigada.

Estudos prévios realizados no Brasil (ANDRADE et al, 1997) e em outros países africanos, como Senegal (BLUM et al, 1993), Malawi (PÖNNIGHAUS et al, 1994), Zaire (KASHALA et al, 1994) e Etiópia (TEKLE-HAIMANOT et al, 1991), não demonstraram haver diferença quanto a positividade de a-HIV em pacientes hansenianos em comparação aos respectivos controles, confirmando nossos achados.

O estudo que apresentou maior prevalência para a infecção pelo HIV em pacientes hansenianos (33,0%), realizado na zona rural de Zâmbia, na África, comparou os pacientes com grupos-controle formados por doadores de sangue (11,0%) e por pacientes não hansenianos (5,0%), revelando diferenças estatisticamente significativas (MEERAN, 1989). Estes resultados podem ser explicados pelo fato do Zâmbia estar entre as regiões que apresenta maior prevalência para a infecção pelo HIV segundo a OMS. No entanto, nessa investigação não foi adotado nenhum tipo de pareamento entre os grupos, além do tamanho da amostra de pacientes com hanseníase ter sido muito pequena (n=18) para estudos epidemiológicos; diferentemente do presente estudo, onde além dos controles terem sido pareados aos pacientes por sexo e idade, o número de indivíduos incluídos foi pelo menos 10 vezes maior. Além disso, o autor utilizou um teste de EIA por competição como triagem e outro EIA e aglutinação como testes complementares, diferentemente de outros autores que utilizaram testes confirmatórios mais específicos e sensíveis em comparação a aglutinação (TEKLE-HAIMANOT et al, 1991; BLUM et al, 1992; KASHALA et al, 1994; ANDRADE et al, 1997); e do presente estudo onde utilizou-se o MEIA e o IFI evitando-se assim a inclusão

de resultados falso-positivos e falso-negativos. Os resultados divergentes encontrados na literatura sobre a associação HIV - hanseníase podem também estar relacionados a metodologia utilizada nos estudos.

TEKLE-HAIMANOT et al (1991) observaram alta positividade para a-HIV em pacientes hansenianos (3,3%) e controles (2,5%) de diferentes regiões da Etiópia. Esses valores foram bastante superiores aos encontrados neste estudo (0,15%), no entanto, deve-se considerar o fato de que a Etiópia apresenta maiores taxas de infecção pelo HIV 1+2 do que o Brasil.

No Senegal, a prevalência da infecção pelo HIV 1+2 entre pacientes da zona urbana (0,8%), de leprosários (1,5%) e de doadores de sangue (0,5%), não apresentou diferença significativa, embora demonstrou-se alta prevalência de a-HIV nos pacientes de leprosários. Nesse estudo todos os indivíduos hansenianos HIV positivos eram do sexo feminino e assintomáticos, sendo que nenhum apresentava sinais de alteração na imunidade celular e seus parceiros eram soronegativos para HIV (BLUM et al, 1992).

KASHALA et al (1994) sugere que a falta de associação entre a infecção pelo HIV e a hanseníase pode estar relacionada ao longo período de incubação da hanseníase, pois outras doenças associadas ao HIV podem levar o paciente à óbito antes mesmo do desenvolvimento dos sintomas da hanseníase, hipótese também levantada por ANDRADE et al (1997).

Além disso, entre os fatores que possivelmente interferiram na associação HIV - hanseníase está a urbanização, conforme já observado na Nigéria (AWOFESO, 1995) já que a migração e a promiscuidade podem predispor os pacientes hansenianos à infecção por HIV (KASHALA et al, 1994).

A única paciente co-infectada pela hanseníase e pelo HIV neste estudo, relatou ter sido infectada pelo HIV em 2000 através de seu marido, e seus registros em prontuário clínico apontam o diagnóstico para a hanseníase em 2001. No entanto, é provável que a mesma já apresentasse a infecção pelo *M. leprae* previamente, e que somente após o desenvolvimento dos sintomas da hanseníase a paciente tenha sido diagnosticada. Na época em que sua amostra foi coletada (09/2002) a mesma não manifestava lesões ou sintomas graves de nenhuma das infecções. Contudo após quatro meses, a paciente, que fazia uso de coquetel antiretroviral além de medicações para tratamento de reação tipo I da hanseníase, necessitou de internação em decorrência de um quadro de insuficiência respiratória aguda e acidose metabólica devido provavelmente ao uso das medicações antiretrovirais. Após diversas medidas para reversão desse quadro, a paciente desenvolveu choque séptico com disfunção de múltiplos órgãos

sofrendo então uma parada cardiorespiratória e em seguida indo a óbito. As evidências nesta paciente sugerem que a infecção pelo *M. leprae* pode agravar repentinamente o quadro de evolução da infecção pelo HIV.

De acordo com a literatura, a presença de co-infecções pelo HIV 1+2 na hanseníase sugere hipóteses, que também podem ser aplicadas a outras co-infecções na hanseníase: a infecção prévia pelo HIV pode facilitar a ocorrência de outra infecção endêmica, como é o caso do *M. leprae* na região estudada; a infecção prévia pelo *M. leprae* pode aumentar a transmissão e a suscetibilidade à infecção pelo HIV 1+2; a infecção pelo HIV pode exacerbar uma infecção pelo *M. leprae* latente ou agravar seus sinais e sintomas; e ainda a presença da hanseníase em um portador do HIV pode agravar as manifestações clínicas da AIDS (LEVI, 1998), como provavelmente ocorreu com a paciente HIV positiva deste estudo.

Neste estudo confirmou-se os dados anteriormente obtidos no Rio de Janeiro (ANDRADE et al, 1997), que revelaram baixa prevalência da infecção pelo HIV 1+2 em pacientes com hanseníase, sugerindo que no Brasil ainda a associação entre ambas infecções é baixa. No entanto, a morte súbita da única paciente co-infectada por HIV 1+2 e *M. leprae*, indica um aumento de gravidade no quadro clínico de indivíduos com ambas infecções, demonstrando que essa interação deva ser cuidadosamente monitorada a fim de se evitar aumento de morbidade nesses pacientes.

## 6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV)

A relação entre a hanseníase e a hepatite B tem sido investigada há muitos anos. Estudos realizados na Índia (BLUMBERG e MELARTIN, 1970; MALAVIYA et al, 1972; KELKAR et al, 1973; SAHA e DUTTA, 1977; LENKA e GHOSH, 1983; BANERJEE et al, 1994), Nigéria (FRANCIS e SMITH, 1972), Senegal (CHIRON et al, 1979; YVONNET et al, 1989), Brasil (OTTATI e CANDEIAS, 1979; ZYNGIER et al, 1979; ROSA et al, 1992) e Grécia (PAPAIOANNOU et al, 1986) demonstram altas prevalências de marcadores da infecção pelo HBV em pacientes hansenianos.

Os resultados encontrados no presente estudo (39,70% vs 6,31%; OR=9,77;  $p<0,004$  E<sup>-30</sup>) confirmam os achados de OTTATI e CANDEIAS (1979) em São Paulo (2,2%), ZYNGIER et al (1979) no Rio de Janeiro (12,6%), ROSA et al (1992) e MARTELLI (1995) em Goiânia (4,8% para HBsAg e 50,3% para a-HBc; 1,3% para HBsAg e 18,1% para a-HBc

respectivamente), que revelaram alta positividade para marcadores do HBV (HBsAg e/ou a-HBc) em pacientes hansenianos, apesar deste último não ter demonstrado diferença significativa entre pacientes e controles.

Alguns estudos prévios, no entanto, realizados em Santa Catarina (SALZANO e BLUMBERG, 1970) e Rio de Janeiro (MENDES et al, 1979; SARNO et al, 1980), observaram baixas prevalências da co-infecção hanseníase-hepatite B (0,0%, 1,5%, e 1,3% respectivamente). Dentre estes estudos, dois investigaram somente a presença de HBsAg, marcador que indica infecção ativa pelo HBV (SALZANO e BLUMBERG, 1970; SARNO et al, 1980), e outro pesquisou HBsAg e a-HBs (marcador que indica imunidade para a hepatite B) (MENDES et al, 1979). Ainda a ausência de associação entre a hepatite B e a hanseníase em pacientes de Florianópolis pode ter ocorrido devido à técnica de imunodifusão utilizada para detecção do HBsAg ser pouco sensível (SALZANO e BLUMBERG, 1970). Os autores, no entanto, atribuem este resultado à baixa endemicidade para HBsAg na população.

SARNO et al (1980) detectaram o antígeno HBs em pacientes hansenianos do Rio de Janeiro através do teste de hemaglutinação passiva. Tanto os testes de imunodifusão como de hemaglutinação para hepatite B, não são utilizados atualmente, por apresentar menor sensibilidade e ocorrência de resultados falso-negativos. MENDES et al (1979) utilizaram radioimunoensaio na detecção dos marcadores HBsAg e a-HBs, técnica que apresenta atualmente sensibilidade semelhante ao EIA. No entanto, podemos afirmar que a sensibilidade dos kits comerciais no ano em que MENDES et al realizaram o estudo era bem menor que a dos kits atuais, pois com o passar dos anos os reagentes utilizados foram aprimorados tornando-se mais sensíveis e específicos.

Várias investigações sobre a associação da hanseníase com hepatite B na Índia, utilizando-se a pesquisa de HBsAg, apresentaram resultados de 4,2% (BLUMBERG e MELARTIN, 1970) a 26,8% (BANERJEE et al, 1994). Dentre esses, SAHA e DUTTA (1977) observaram uma positividade de 10,3% de HBsAg em pacientes hansenianos, de 9,6% em filhos saudáveis de pacientes e de 2,3% em controles, sugerindo a participação de vários fatores nesta co-infecção como, condições ambientais, estado imunológico do paciente, predisposição genética e a transmissão vertical.

Outros estudos na África revelaram positividade para HBsAg de 6,2% na Nigéria (FRANCIS e SMITH, 1972) a 25,4% no Senegal (CHIRON et al, 1979).

Já na Grécia (PAPAIOANNOU et al, 1986), foi analisada a proporção de pacientes efetivamente expostos ao HBV e que apresentavam como marcadores sorológicos HBsAg

e/ou a-HBc e/ou a-HBs, revelando prevalência de exposição ao HBV significativamente maior entre os pacientes hansenianos do que nos controles.

Além da prevalência para marcadores da hepatite B em pacientes hansenianos variar de acordo com a endemicidade local, a divergência entre os resultados pode ser atribuída à diferentes metodologias utilizadas nos estudos realizados no país. Enquanto que alguns autores (BLUMBERG e MELARTIN, 1970; SALZANO E BLUMBERG, 1970; FRANCIS E SMITH, 1972, MALAVIYA et al, 1992; KELKAR et al, 1973; OTTATI E CANDEIAS, 1979; ZYNGIER et al, 1979; SARNO et al, 1980; BANERJEE et al, 1994) determinaram somente a prevalência do HBsAg, outros (SAHA E DUTTA, 1977; SERJEANTSON E WOODFIELD, 1978; MENDES et al, 1979; NUTI et al, 1979; LENKA E GHOSH, 1983; YVONNET et al, 1989) ainda verificaram a prevalência do a-HBs e os mais atuais (PAPAIOANNOU et al, 1986; ROSA et al, 1992; MARTELLI, 1995) do a-HBc.

No presente estudo considerou-se como prevalência geral de infecção pelo HBV: pacientes com infecção ativa (resultados positivos para HBsAg isoladamente, ou a-HBc e HBsAg reagentes), e que foram expostos ao vírus e que adquiriram ou não imunidade ao vírus (a-HBc com ou sem a-HBs). No entanto, os pacientes positivos para o antígeno HBs isoladamente, ou para a-HBc (com a-HBs negativo), deverão ser acompanhados, com o intuito de avaliar se algum destes resultados indicou falsa positividade para esta infecção.

Os resultados obtidos nos pacientes deste estudo demonstraram que estes apresentam capacidade de adquirir imunidade a hepatite B, revelada pela presença do a-HBs, semelhante aos controles (63,29% vs 69,77%;  $p=NS$ ), demonstrando assim que a produção de anticorpos contra o HBV nestes pacientes não foi afetada pela infecção com o *M. leprae*.

Este estudo não revelou diferença na positividade para hepatite B entre o sexo dos pacientes ( $p=0,445$ ), confirmando os achados de CHIRON et al (1979) e YVONNET et al (1989) no Senegal; e nem entre a faixa etária dos mesmos ao compararmos indivíduos HBV positivos de idade igual ou superior a 50 anos com os demais ( $p=0,117$ ).

Dentre os 79 pacientes hansenianos que apresentaram positividade para o HBV, 17 apresentaram outras infecções concomitantes (sífilis, hepatite C e Doença de Chagas), demonstrando uma possível relação entre a deficiência imunológica da hanseníase com a suscetibilidade a outras co-infecções.

Dentre os 8 pacientes hospitalizados HBV positivos que foram à óbito, um era cardiopata além de apresentar suspeita de acidente vascular cerebral (AVC), um possuía pressão alta, e outro, de idade avançada (90 anos), apresentava problemas renais, sugerindo

que a hepatite B tenha contribuído para a gravidade do quadro clínico desses pacientes. É possível que os outros 5 óbitos, incluindo-se nestes o de um paciente alcoólatra, tenham ocorrido devido à interação hanseníase-hepatite B. Entre os 7 pacientes HBV positivos que habitavam na colônia do hospital dermatológico, 3 foram à óbito. Um apresentou icterícia violenta e repentina indo à óbito poucos dias após a sua inclusão neste estudo, sugerindo que a causa principal da sua morte tenha sido a co-infecção pela hepatite B.

Estes fatos demonstram um aumento na gravidade do quadro clínico de pacientes hansenianos co-infectados pela hepatite B, podendo gerar o aumento da mortalidade nos mesmos, indicando assim a necessidade de campanhas de conscientização e de vacinação de hepatite B de maneira a prevenir esta co-infecção.

#### 6.2.1 Associação entre as formas clínicas da hanseníase e a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)

A maior frequência de marcadores para o HBV na forma virchowiana em relação às demais formas clínicas da doença (46,22% vs 26,32%; OR=2,41; p=0,017), revelou associação positiva com significância estatística entre a hepatite B e a forma mais grave da hanseníase, sugerindo que estes pacientes têm maior risco em desenvolver a co-infecção.

Uma maior frequência do antígeno HBs na forma clínica virchowiana foi observada também em pacientes de São Paulo (OTTATI e CANDEIAS, 1979) e em pacientes de um leprosário no Rio de Janeiro (ZYNGIER et al, 1979).

No sul da Índia (BLUMBERG e MELARTIN, 1970), foi demonstrada alta prevalência do HBsAg em pacientes virchowianos quando comparados aos tuberculóides (p=0,021). Os resultados dessa investigação levaram à hipótese de que a relação entre a HV e o HBV, poderia ser definida por predisposição genética (BLUMBERG e MELARTIN, 1970), no entanto, ocorreu nesse trabalho um viés de seleção, pois os casos e controles foram coletados sem pareamento por região.

Uma maior prevalência de HBsAg na forma virchowiana da doença quando comparada a tuberculóide também foi observada na Nigéria (11,8% vs 0,0%) (FRANCIS e SMITH, 1972), na Papua Nova Guiné (17,4% para pacientes virchowianos e 8,7% para os tuberculóides) (SERJEANTSON e WOODFIELD, 1978) no Senegal (virchowianos 27,6% e tuberculóides 20,1%) (YVONNET et al, 1989) e na Índia (virchowianos 20,0% e 60,0% e tuberculóides 15,4% e 20,0%) (LENKA E GHOSH, 1983; BANERJEE et al, 1994).



A alta positividade de HBsAg encontrada nesses estudos e o fato de 3 (60%) dos 5 pacientes positivos para este antígeno no presente estudo terem a forma virchowiana, podem ser atribuídos à deficiente imunidade mediada por células nesta forma da doença.

Por outro lado, ROSA et al (1992) e PAPAIOANNOU et al (1986), não demonstraram diferença significativa para a infecção pelo HBV entre as formas clínicas da doença. Esses dados levaram à conclusão de que a concordância dos resultados que analisam a exposição entre as formas polares da hanseníase não é atribuída à fatores biológicos e sim à oportunidade de adquirir a infecção.

KELKAR et al (1973) analisaram pacientes com as duas formas polares da doença internados em um leprosário, e também não encontraram diferença significativa para marcadores de HBV entre as formas clínicas estudadas, não confirmando a hipótese de que a infecção pelo HBV seja geneticamente determinada nos pacientes como BLUMBERG e MELARTIN (1970) haviam sugerido. Entretanto deve-se considerar que todos os pacientes incluídos no estudo de KELKAR et al (1973) estavam hospitalizados, independentemente da forma clínica, enquanto que nos demais estudos os pacientes virchowianos na sua maioria eram internados e os da forma tuberculóide eram ambulatoriais. No presente estudo, a maioria dos pacientes virchowianos (61,34%) era ambulatorial, sugerindo que tanto a forma clínica como de assistência ao paciente, podem ser fatores de risco independentes na transmissão do HBV.

#### 6.2.2 Associação entre as formas de assistência aos pacientes (internados e ambulatoriais) e a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)

A hanseníase é considerada doença de alto risco pelo fato dos pacientes apresentarem condições imunológicas desfavoráveis, além de passarem por períodos de confinamento em hospitais, ficando assim mais suscetíveis a outras infecções (MENDES et al, 1979), fato que confirma os dados de KELKAR et al (1973) na Índia, que demonstraram maior prevalência de infecção por HBV nos pacientes que estavam há mais tempo no hospital e de ROSA et al (1992) em Goiânia, que demonstraram alta prevalência dos anticorpos a-HBc e a-HBs em pacientes virchowianos institucionalizados quando comparados aos ambulatoriais.

Neste estudo, a prevalência geral para marcadores de hepatite B, mostrou associação positiva entre os pacientes internados e a infecção pelo HBV (62,29% vs 29,41%; OR=3,91;

$p < 0,015 \text{ E}^{-3}$ ), confirmando diversos achados previamente relatados em diferentes regiões do mundo (KELKAR et al, 1973; MENDES et al, 1979; ROSA et al, 1992). Nossos resultados demonstram que a infecção ativa (HBsAg) é mais prevalente em pacientes ambulatoriais enquanto que a disseminação da doença de maneira geral foi superior nos pacientes hospitalizados.

### 6.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

Neste estudo demonstrou-se uma significativa prevalência de infecção pelo HCV em pacientes hansenianos do estado do Paraná quando comparados ao grupo-controle (3,52% vs 0,15%; OR= 24,79;  $p=0,002$ ).

Os resultados obtidos confirmam os achados de CISSE et al (1990), DENIS et al (1991) e FROMMEL et al (1993) na África e de EGAWA et al (1996) no Japão. Já ROSA, MARTINS e VANDERBORGHT (1996) em Goiânia não demonstraram risco aumentado para a infecção pelo HCV nos pacientes com hanseníase em comparação aos controles normais. Essa divergência se deve provavelmente ao fato das regiões estudadas serem epidemiologicamente diferentes, além de que o estudo realizado em Goiânia não utilizou grupo-controle pareado com os pacientes podendo gerar conclusões indevidas.

A alta positividade de a-HCV em pacientes hansenianos registrada por alguns autores (CISSE et al, 1990; EGAWA et al, 1996) pode ter sido superestimada pela falta do uso de testes confirmatórios, agregando ao resultado final dados duvidosos ou falso-positivos no EIA.

Além disso, condições de má conservação do soro, como o congelamento e descongelamento das amostras por mais de uma vez, assim como a contaminação das mesmas, podem gerar resultados falso-positivos ou negativos devido à reações cruzadas causadas por alterações na composição dessas amostras.

Na África, demonstrou-se inicialmente uma alta prevalência de anti-HCV de 85,4% em pacientes hansenianos em comparação a 63,0% dos controles ( $p < 0,02$ ) (CISSE et al, 1990), utilizando-se técnica EIA. Após a realização do imunoblot, em resposta à correspondência de DENIS et al (1991), os autores observaram uma redução nestas taxas para 7,3% e 2,1%, respectivamente. Pode-se afirmar que os kits comerciais adotados nestas investigações apresentavam menor especificidade do que os de segunda e terceira geração

utilizados por DENIS et al (1994) e RENAUDINEAU et al (1996) respectivamente, podendo gerar resultados menos específicos e portanto maior número de resultados falso-positivos. Essas evidências ainda apontam para a importância do uso de teste confirmatório na detecção de a-HCV evitando-se assim a superestimação de prevalências devido a resultados falso-positivos. Outros estudos, que utilizaram EIA como técnica de triagem e imunoblot como teste confirmatório como o estudo em questão, demonstraram uma variação de positividade para o HCV de 4,0 a 21,0% em pacientes hansenianos e de 0,0% a 2,6% em controles de vários países africanos (DENIS et al, 1991; DENIS et al, 1994) como Congo, Costa do Marfim e Iêmen (DENIS et al, 1994), revelando diferença significativa entre pacientes e a população normal. FROMMEL et al (1993) na Etiópia também detectaram alta prevalência de hepatite C (3,6%) através de diversos testes (EIA como triagem e imunoblot, dot blot e outro EIA como confirmatórios) em pacientes hansenianos.

No Japão, a prevalência para a-HCV foi estimada em 30% utilizando-se somente EIA de segunda geração e em 18% utilizando-se teste de RNA para HCV, valores esses superiores aos dos controles (1,2% EIA e 1,0% RNA), demonstrando maior risco dos pacientes hansenianos à co-infecção pelo HCV (EGAWA et al, 1996).

Outros estudos realizados no Senegal (RENAUDINEAU et al, 1996) e na Etiópia (DENIS et al, 1994) não demonstraram diferença na prevalência de anti-HCV na população hanseniana em relação a população normal.

DENIS et al (1994) observaram uma maior positividade para hepatite C em pacientes hansenianos do sexo feminino ( $p=0,005$ ). Entretanto neste estudo não observou-se diferença na prevalência da co-infecção hanseníase - hepatite C de acordo com o sexo dos pacientes ( $p=1,000$ ).

Uma maior prevalência à infecção pelo HCV foi também observada em pacientes com faixa etária mais elevada. DENIS et al (1994) observaram presença significativa da co-infecção em pacientes com idade superior a 50 anos quando comparados aos pacientes com idade inferior a 30 anos. A faixa etária de pacientes hansenianos com hepatite C entre 60 e 79 anos (34%) revelou diferença significativa em relação aos pacientes jovens e os com idade superior a 79 anos ( $p<0,05$ ) (EGAWA et al, 1996).

Neste estudo, todos os pacientes e controles infectados pelo HCV possuíam idade superior a 50 anos, confirmando os resultados de BRANDÃO et al (2002), que determinaram a prevalência da infecção pelo HCV em doadores de sangue do sul do Brasil demonstrando que o aumento da idade é um fator de risco para a infecção pelo HCV. Portanto novas

investigações devem ser realizadas com a finalidade de se excluir possível viés de confundimento no presente estudo.

Quanto à presença de outras co-infecções concomitantes em pacientes hansenianos com hepatite C, existe o relato na Etiópia (FROMMEL et al, 1993), de três pacientes co-infectados com HIV, enquanto que em Goiânia (ROSA, MARTINS e VANDERBORGHT, 1996) nenhum dos pacientes HCV positivos apresentaram positividade para outras co-infecções como hepatite B.

Dentre os sete pacientes hansenianos positivos para HCV aqui investigados, todos apresentavam também marcadores de hepatite B. Visto que o principal meio de disseminação do HBV seja por via sexual seguido do uso de drogas ou injetáveis, e que este representa o mais importante meio de transmissão para o HCV, é provável que estes pacientes tenham sido co-infectados da mesma maneira. É pouco provável que a co-infecção pelo HCV no único óbito ocorrido entre esses 7 pacientes seja a causadora desta fatalidade, visto que o paciente apresentava idade elevada (90 anos) e problemas renais. No entanto, a hipótese de que a mesma possa ter contribuído para o agravamento do quadro clínico não deve ser descartada.

#### 6.3.1 Associação entre as formas clínicas da hanseníase e a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

Alguns estudos ainda compararam a positividade para o anticorpo a-HCV de acordo com as formas clínicas da hanseníase. EGAWA et al (1996) no Japão, e DENIS et al (1994) em diversos países africanos não encontraram diferença significativa da infecção pelo HCV entre as diferentes formas clínicas da hanseníase. Neste estudo demonstrou-se uma OR de 7,67 para comparação da forma virchowiana com as outras formas clínicas sugerindo que os pacientes da forma clínica mais grave apresentam fator de risco aumentado para a co-infecção pelo HCV. No entanto sugere-se aprofundar o estudo, aumentando o tamanho da amostra, para melhor análise deste parâmetro podendo-se então chegar a resultados estatisticamente significativos.

### 6.3.2 Associação entre as formas de assistência aos pacientes (internados e ambulatoriais) e a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

ROSA, MARTINS e VANDERBORGHT (1996) após uso de teste confirmatório, demonstraram positividade para a-HCV de 2,4% em pacientes ambulatoriais e de 1,5% em pacientes internados de Goiânia, não demonstrando diferença significativa entre ambos os grupos. Por outro lado, FROMMEL et al (1993) na Etiópia observaram prevalência significativamente menor de a-HCV em indivíduos que não costumam freqüentar clínicas de saúde nem hospitais quando comparados aos pacientes com hanseníase, dermatoses e neuropatias. No presente estudo, também observou-se um risco significativamente maior de infecção pelo HCV nos pacientes internados, quando comparados aos ambulatoriais (9,84% vs 0,72%; OR=14,95; p=0,003). É importante lembrar que além da transmissão sexual, pacientes internados apresentam freqüentemente feridas nas mãos e nos pés, além de muitos serem submetidos a procedimentos cirúrgicos, ficando assim mais expostos à infecção pelo HCV.

### 6.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E A INFECÇÃO PELO VÍRUS

#### LINFOTRÓPICO DAS CÉLULAS T HUMANAS TIPOS I E II (HTLV I+II)

Estudos realizados em diversas regiões endêmicas para o HTLV-I como Japão (HANADA et al, 1989; MUNEISHI et al, 1998), Zaire (KASHALA et al, 1994; LECHAT et al, 1997), Congo e Costa do Marfim (VERDIER et al, 1990) demonstraram alta prevalência de infecção pelo HTLV em pacientes hansenianos.

Nenhum paciente hanseniano e apenas um indivíduo do grupo-controle apresentou na presente investigação positividade para anti-HTLV I+II, por EIA. Porém este resultado não foi confirmado através de testes confirmatórios, podendo ainda representar um resultado falso positivo.

A prevalência da infecção pelo HTLV-I em Kyushu (Kagoshima), no Japão, região em que a média de positividade para o HTLV I em adultos é maior que 5%, foi analisada em pacientes com doenças hematológicas e não-hematológicas, e entre esses, incluíram-se pacientes com hanseníase. Esses demonstraram maior positividade para anticorpos anti-HTLV-I (25,8%) do que os controles sadios (8,5%) (p<0,01) (HANADA et al, 1989). Os resultados sugerem que a infecção pelo HTLV-I pode ocorrer com maior freqüência nesses pacientes devido às alterações imunológicas ocasionadas pela hanseníase. Taxas altas (8,4% a

8,6%), porém menores que as encontradas por HANADA et al, foram observadas em sanatórios da região de Okayama, também no Japão, local onde a positividade para HTLV-I na população geral é menor que 1% (MUNEISHI et al, 1998). Esses autores foram os primeiros a revelar uma alta prevalência de a-HTLV-I em pacientes hansenianos internados em leprosários de áreas não endêmicas para o HTLV do Japão (positividade <1%). No entanto, os autores verificaram que muitos pacientes incluídos no estudo eram provenientes de áreas endêmicas para o vírus, explicando assim a alta positividade encontrada no estudo.

Alguns autores também observaram resultados estatisticamente significativos ao comparem a positividade de a-HTLV em pacientes e controles no Congo (5,6% vs 1,9%), na Costa do Marfim (5,7% vs 1,5%) (VERDIER et al, 1990) e no Zaire (8,7% vs 0,0 e 37,4% vs 25,2%) (KASHALA et al, 1994; LECHAT et al, 1997). Dentre os estudos realizados no Zaire, ambos apresentaram diferença significativa na comparação de pacientes hansenianos e controles co-infectados pelo HTLV, no entanto, os valores de positividade apresentados por LECHAT et al (1997) parecem ser mais representativos da população do Zaire, pois a amostragem foi bastante superior à de KASHALA et al (1993) (377 pacientes e 143 controles vs 57 pacientes e 39 controles). Esta diferença também pode ser atribuída às diferentes regiões do país em que os estudos foram realizados, sugerindo, portanto, que a dinâmica da transmissão, a epidemiologia local e o fato dos pacientes hansenianos habitarem normalmente em comunidades isoladas, possam contribuir para esta elevada taxa de infecção pelo HTLV-I.

VERDIER et al (1990) também analisaram a positividade para a-HTLV em pacientes do Senegal e Iêmen, que diferentemente do Congo e Costa do Marfim, revelaram prevalência de 0,9% e 0,0% respectivamente, não demonstrando diferença significativa em comparação aos controles. Esses resultados foram confirmados na Etiópia com positividade de 0,4% para a-HTLV I+II nos pacientes hansenianos em comparação a três grupos-controle (0% a 0,8%) (TEKLE-HAIMANOT et al, 1991).

Segundo a literatura, há um aumento de positividade para HTLV I e II em pacientes com hanseníase de áreas endêmicas para a infecção por esses vírus (HANADA et al, 1989; KASHALA et al, 1994).

Visto que o Brasil não é considerado um país endêmico para a infecção pelo HTLV I e II, com taxas que variam de 0,1% a 1,35% em doadores de sangue (GALVÃO-CASTRO et al, 1997), nosso estudo corrobora a hipótese de que o aumento desta infecção em pacientes hansenianos ocorra somente em regiões endêmicas para o vírus.

## 7 CONCLUSÕES

- A prevalência da infecção por HIV 1+2 foi de 0,50%, HBV de 39,7%, HCV de 3,52% e HTLV I+II de 0% em pacientes hansenianos de unidades de internação e ambulatoriais de Curitiba e região metropolitana.
- Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a hanseníase e as co-infecções pelos vírus HBV (OR= 9,77;  $p<0,001$ ) e HCV (OR= 24,79;  $p=0,0002$ ).
- Demonstrou-se uma associação positiva significativa entre a forma virchowiana e a co-infecção pelo HBV.
- A forma virchowiana mostrou-se como fator de risco a co-infecções pelo HBV (OR= 2,41;  $p=0,017$ ) HCV (OR=7,67).
- O confinamento dos pacientes hansenianos demonstrou ser um fator de risco para as co-infecções hepatite B, (OR=3,91;  $p=0,00002$ ) e hepatite C (OR=14,95;  $p=0,004$ ).
- A presença de co-infecções por HIV 1+2, HBV e HCV apresentaram tendência ao agravamento do quadro clínico, aumentando a morbidade e a mortalidade dos pacientes hansenianos.
- A co-infecção pelo HCV foi mais prevalente entre os pacientes com idade superior ou igual a 50 anos, indicando maior predisposição à hepatite C com o avançar da idade.
- A falta de associação entre a hanseníase e as infecções causadas pelos vírus HIV 1+2 e HTLV I+II nos pacientes investigados, corrobora a baixa prevalência de ambas infecções no sul do Brasil.
- Os resultados obtidos indicam a necessidade de monitoramento dos pacientes co-infectados, além da implantação de medidas preventivas de saúde pública a fim de se evitar co-infecções nesses pacientes.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, K.A.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2002.
- ABULAFIA, J.; VIGNALE, R.A. Leprosy: pathogenesis updated. **International Journal of Dermatology**, 38 (5), p. 321-334, 1999.
- ABULAFIA, J.; VIGNALE, R.A. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. **International Journal of Dermatology**, 40, p. 673-687, 2001.
- ANDRADE, V.L.; ALVES, T.M.; AVELLEIRA, J.C.R.; BAYONA, M. Prevalence of HIV-1 in leprosy patients in Rio de Janeiro, Brazil. **Acta Leprologica**, 10 (3), p. 159-163, 1997.
- ARAÚJO, M.G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 36 (3), p.373-382, 2003.
- ASHMALLA, L.; YANG, S.J.; MICHEL, M.; RAFLA, L. T lymphocyte subsets in leprosy. A study of 24 Egyptian patients. **International Journal of Dermatology**, 28(7), p. 451-453, 1989.
- AWOFESO, N. AIDS and Tuberculosis/Leprosy in Nigeria: The Urbanisation Factor. **Acta Leprologica**, 9 (3), p.149-151, 1995.
- AYED, K. Immunologic aspects of leprosy. **Acta Leprologica**, 7(1), p.37-40, 1989.
- BACH, M.A.; LAUNOIS, P. Mechanisms of Mycobacterium leprae-specific T-cell deficiency in lepromatous leprosy. **Biochimie**, 70, p.1013-1018, 1988.
- BANERJEE, K.; GHOSH, S.; MOUDGIL, K.D.; KHANDEKAR, P. Status of HBV DNA and HBsAg in Leprosy Patients. **International Journal of Leprosy**, 62 (3), p.444-446, 1994.
- BECHELLI, L.M.; ROTBERG, A. **Compêndio de Leprologia**. Ministério da Educação e Saúde, Departamento Nacional de Saúde, Serviço Nacional de *Lepra*, 1951.
- BLUM, L.; OGOUGBEMY, M.; M'BOUP, S.; GRIMAUD, J.; MILLAN, J.; LAUNOIS, P.; GAYE, Y.; LE GUENNO, B.; GAYE, A.; FLAGEUL, B. Epidemiological study of HIV soroprevalence in a leprosy patient population in Senegal. **Acta Leprologica**, 8(1), p.35-41, 1992.
- BLUMBERG, B.S.; MELARTIN, L. Australia Antigen and Lepromatous Leprosy Studies in South India and Elsewhere. **International Journal of Leprosy**, 38(1), p.60-67, 1970.
- BRANDÃO, A.B.M.; FUCHS, S.C. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. **BMC Gastroenterology**, 2(18), 2002.



- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de Controle da Hanseníase**. Brasília, 1993.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase – Atividades de Controle e Manual de Procedimentos**. Brasília, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. **Controle da Hanseníase, uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. Rio de Janeiro, 1989.
- BRASIL. Portaria N°1073/GM, de 26 de setembro de 2000. Expede as instruções normativas destinadas a orientar o desenvolvimento das ações de controle e de eliminação da hanseníase em todo o Território Nacional com ênfase na atenção básica de saúde. Disponível em [http://www.mj.gov.br/sedh/dpdh/corde/saude/port\\_ms\\_1073.html](http://www.mj.gov.br/sedh/dpdh/corde/saude/port_ms_1073.html). Acesso em: 05.jul.2004.
- BRASIL / Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Descentralização de Programas de Vigilância e Controle de Doenças. Disponível em <http://dtr2002.saude.gov.br/caadab/arquivos/segunda%20mostra/descentralizacao%20de20programas%20de%20vigilancia%20e%20controle%20de20doencas%20-%20Expedito%20Luna.pdf>. Acesso em: maio de 2005.
- BRASIL / Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Disponível em <http://drt2001.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite/dados/dados.htm>. Acesso em 13.07.2004.
- BRITTON, W.J. Leprosy 1962-1992 – Immunology of Leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 87, p.508-514, 1993.
- BUSEK, S.; OLIVEIRA, G. Molecular Epidemiology of the Hepatitis C Virus in Brazil. **Genetics and Molecular Research**, 2(1), p.117-123, 2003.
- BUSINESS STATISTICS CENTER. Disponível em [http://www.mhhe.com/business/opsci/bstat/Sahai\\_pdf\\_files/H.pdf](http://www.mhhe.com/business/opsci/bstat/Sahai_pdf_files/H.pdf). Acesso em: 30.06.2004.
- CAPELLETTO, G.K.; GONÇALVES, R.R **Manual de Procedimentos para as Técnicas de Elisa**. LABLIFE, 58p. 2004
- CATALAN-SOARES,B.C.; ALMEIDA,R.T.; CARNEIRO-PROIETTI,A.B.  
Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B vírus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 33(1), p.27-30, 2000.
- CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Recommendations for Protection Against Viral Hepatitis. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 34(22), p.314-324/329-335, 1985.

- CHIRON, J.P.; DENIS, F.; MAUPAS, P.; GOUDEAU, A.; COURSAGET, P.; LANGUILLON, J.; ROUX, G. Les marqueurs du Virus de L'hépatite B chez les Lépreux. **La Nouvelle Presse Médicale**, 8 (9), p. 659-662, 1985.
- CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina Tropical**. São Paulo. Atheneu. 2003.
- CISSE, M.F.; AGIUS, G.; DINDINAUD, G.; SAMB, A.; CASTETS, M. Anticorps anti-virus de l'hépatite C chez des Africains lépreux. **La Presse Médicale**, 19(43), p.1989, 1990.
- DENIS, F.; AUSSEL, L.; SOUQUIERE, S.; ITOUA-N'GAPORO, A.; MILLAN, J. Anticorps contre l'hépatite C chez les lépreux Africains. **La Presse Médicale**, 20(17), p.813, 1991.
- DENIS, F.; AUSSEL, L.; RANGER, S.; MARTIN, P.; ITOUA-N'GAPORO, A.; FROMMEL, D.; TECKLE-HAIMANOT, R.T.; SANGARE, A.; M'BOUP, S.; MILLAN, J.; AL QUBATI, Y. Prevalence of Antibodies to Hepatitis C Virus Among Patients With Leprosy in Several African Countries and the Yemen. **Journal of Medical Virology**, 43, p.1-4, 1994.
- DIAS, J.C.P. Problemas e Possibilidades de Participação comunitária no Controle das Grandes Endemias no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 14 (Supl. 2), p.19-37, 1998.
- DÓRIA FILHO, U. Introdução à Bioestatística: para simples mortais. Elsevier Editora Ltda, 1999.
- EDWARDS, M.S. Hepatitis B Serology – Help in Interpretation. **New Topics in Pediatric Infectious Disease**, 35 (3), p.503-515, 1988.
- EGAWA, K.; YUKAWA, T.; ARAKAWA, S.; TANAKA, T.; TSUDA, F.; OKAMOTO, H.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Hepatitis C Virus Antibody, Viral RNA and Genotypes in Leprous Patients in Japan. **Journal of Hepatology**, 196(24), p.397-402, 1996.
- FARIAS DE CARVALHO, S.M.; POMBO DE OLIVEIRA, M.S.; THULER, L.C.; IOS, M.; COELHO, R.C.; RUBIM, L.C.; SILVA, E.M.; REIS, A.M.; CATOVSKY, D. HTLV-I and HTLV-II Infections in Hematologic Disorder Patients, Cancer Patients, and Healthy Individuals from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retroviroses**, 15(3), p.238-242, 1997.
- FERREIRA, A.W.; ÁVILA, S.L.M. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-Imunes**. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A. 2001.
- FOSS, N.T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 74 (2), p.113-119, 1999.
- FRANCIS, T.I.; SMITH, J.A. Australia (Au(1)) Antigen in Nigerian Patients with Leprosy. **International Journal of Leprosy**, 40(1), p.68-72, 1972.

- FROMMEL, D.; TEKLE-HAIMANOT, R.; BERHE, N.; AUSSEL, L.; VERDIER, M.; PREUX, P.M.; DENIS, F. A Survey of Antibodies to Hepatitis C Virus in Ethiopia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 49(4), p.435-439, 1993.
- GABBAI, A.A.; BORDIN, J.O.; VIEIRA-FILHO, J.P.B.; KURODA, A.; OLIVEIRA, A.S.B.; CRUZ, M.V.; RIBEIRO, A.A.F.; DELANEY, S.R.; HENRARD, D.R.; ROSARIO, J.; ROMAN, G.C. Selectivity of Human T Lymphotropic Virus Type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 Infection Among Different Populations in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 49(6), p. 664-671, 1993.
- GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIGUES, L.G.M.; SERENO, A.; FERREIRA JR., O.C.; FRANCO, L.G.P.; MULLER, M.; SAMPAIO, D.A.; SANTANA, A.; PASSOS, L.M.; PROIETTI, F. Distribution of Human T-lymphotropic Virus Type I Among Blood Donors: a Nationwide Brazilian Study. **Transfusion**, 37, p.242, 1997.
- GELBER, R.H. Hansen's Disease. **The Western Journal of Medicine**, 158 (6), p. 583-590, 1993.
- GLASER, J.B.; LEVIS, W.R.; GRUBER, T.; CABRERA, A.; POIESZ, B.J. Prevalence of Human T Cell Lymphotropic Virus (HTLV) Types I and II and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections among Persons with Hansen's Disease in New York City. **The Journal of Infectious Diseases**, 170, p.1007-1009, 1994.
- GOULART, I.M.B.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 35 (4), p.365-375, 2002.
- HANADA, S.; UEMATSU, T.; IWAHASHI, M.; NOMURA, K.; UTSUNOMIYA, A.; KODAMA, M.; ISHIBASHI, K.; TERADA, A.; SAITO, T.; MAKINO, T.; UOZUMI, K.; KUWAZURU, Y.; OTSUKA, M.; HARADA, R.; HASHIMOTO, S.; SAKURAMI, T. The Prevalence of Human T-Cell Leukemia Virus Type I Infection in Patients With Hematologic and Nonhematologic Diseases in na Adult T-Cell Leukemia-Endemic Area of Japan. **Cancer**, 64, p.1290-1295, 1989.
- HONG KONG MEDICAL JOURNAL. Disponível em [www.hkmj.org.hk/skin/leprosy.htm](http://www.hkmj.org.hk/skin/leprosy.htm). Acesso em: 06.12.2004.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. A Joint Response to HIV/AIDS. **UNAIDS**, p.16, 2004.
- KASHALA, O.; MARLINK, R.; ILUNGA, M.; DIESE, M.; GORMUS, B.; XU, K.; MUKEBA, P.; KASONGO, K.; ESSEX, M. Infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and Human T Cell Lymphotropic Viruses among Leprosy Patients and Contacts: Correlation between HIV-1 Cross-Reactivity and Antibodies to Lipoarabinomannan. **The Journal of Infectious Diseases**, 169, p.296-304, 1994.

- KELKAR, S.S.; NIPHADKAR, K.B.; KHARE, P.M.; JUNNARKAR, R.V. Hepatitis B Antigen in a Leprosy Hospital. **Bulletin of World Health Organization**, 48, p.555-558, 1973.
- LAWN, S.D.; WOOD, C.; LOCKWOOD, D.N. Borderline Tuberculoid Leprosy: An Immune Reconstitution Phenomenon in a Human Immunodeficiency Virus-Infected Person. **Clinical Infectious Diseases**, 36, p.e5-e6, 2003.
- LECHAT, M.F.; SHRAGER, D.I.; DECLERQ, E.; BERTRAND, F.; BLATTNER, W.A.; BLUMBERG, B.S. Decreased Survival of HTLV-1 Carriers in Leprosy Patients from the Democratic Republic of the Congo: A Historical Prospective Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retroviroses**, 15(5), p.387-390, 1997.
- LENKA, M.R.; GHOSH, E. Incidence of Hepatitis B Surface Antigen and Antibody in Blood Donors and In Patients with Liver Diseases and Leprosy in Eastern India. **Israel Journal of Medical Sciences**, 19, p.374-376, 1983.
- LEVI, G.C. Management of Opportunistic Infections in HIV+ Patients: Contrasts Between Europe and South America. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2(3), p.118-127, 1998.
- LEVINE, O.S.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infections among Injecting Drug Users: Seroprevalence, Risk Factors, and Viral Interactions. **Epidemiologic Reviews**, 16 (2), p.418-436, 1994.
- LOK, A.S.F.; LAI, C.L.; WU, P.C. Prevalence of Isolated Antibody to Hepatitis B Core Antigen in an Area Endemic for Hepatitis B Virus Infection: Implications in Hepatitis B Vaccination Program. **Hepatology**, 8(4), p.766-770, 1988.
- LOYOLA UNIVERSITY CHICAGO. Department of Biology. Disponível em: <http://www.luc.edu/depts/biology/hiv.htm>. Acesso em 06.12.2004.
- MALAVIYA, A.N.; PASRICHA, A.; PASRICHA, J.S.; MEHTA, J.S. Significance of Serologic Abnormalities in Lepromatous Leprosy. **International Journal of Leprosy**, 40(4), p.361-365, 1973.
- MARTELLI, C.M.T. Associação entre hanseníase e infecção pelo vírus da hepatite B: estudo de caso-controle. Tese para obtenção do grau de doutor apresentada na Universidade de São Paulo. 1995.
- Mc CLEAN, K.; YESUS, E.; CENINI, P.; DEMISSIE, A.; AMARE, G. Phenotype and cytokine expression of intralesional cells in borderline leprosy. **International Journal of Leprosy**, 62(3), p. 380-388, 1994.
- MEERAN, K.; Prevalence of HIV infection among patients with leprosy and tuberculosis in rural Zâmbia. **British Medical Journal**, 298(6670), p.364-365, 1989.

- MENDES, T.F.; KULZ, H.; MÉXAS, P.P.F.; HERBERT, B.A. Infection by the Hepatitis B Virus in Patients of a General Hospital. **Arquivos de Gastroenterologia**, 16 (2), p.73-80, 1979.
- MEYERS, W.M.; MARTY, A.M. Current Concepts in the Pathogenesis of Leprosy. **Drugs**, 41 (6), p.832-856, 1991.
- MODLIN, R.L.; HOFMAN, F.M.; HORWITZ, D.A.; HUSMANN, L.A.; GILLIS, S.; TAYLOR, C.R.; REA, T.H. In situ Identification of Cells in Human Leprosy Granulomas with Monoclonal Antibodies to Interleukin 2 and its Receptor. **The Journal of Immunology**, 132 (6), p.3085-3090, 1984.
- MUNEISHI, H.; HIROKUNI, T.; TAKASHI, S.; TAKAYUKI, I.; SHIGERU, M.; SUNAO, T.; TAKASHI, T.; OSAMU, O.; ISAO, M. Prevalence of HTLV-I in Leprosy Patients in Two Sanatoriums in Japan. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retroviroses**, 17(4), p.380-383, 1998.
- MUNYAO, T.M.; BWAYO, J.J.; OWILI, D.M.; NDINYA-ACHOLA, J.O.; KWASA, T.O.; KREISS, J.K. Human Immunodeficiency Virus-1 in Leprosy Patients Attending Kenyatta National Hospital, Nairobi. **East African Medical Journal**, 7 (8), p.490-492, 1994.
- NUTI, M.; TARABINI, G. PALERMO, P.; TARABINI, G.L.; THAMER, G. Leprosy and Hepatitis B Virus Markers: Incidence of HBsAg and HBeAg in Somalian Patients. **International Journal of Leprosy** , 47 (4), p. 580-584, 1979.
- OTTATI, S.;CANDEIAS, J.A.N. Subtipos do Antígeno Austrália (HbsAg) em doentes de Hanseníase de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 13, p.366-369, 1979.
- PAPAIIOANNOU, D.J.; KAKLAMANI, E.P.; PARISSIS, N.G.; KOUMANTAKI, I.G.; KARALIS, D.T.; TRICHOPOUTOS, D.B. Hepatitis B Virus (HBV) Serum Markers in Greek Leprosy Patients. **International Journal of Leprosy**, 54 (2), p.245-251, 1986.
- PHYSICIANS' RESEARCH NETWORK. Disponível em:  
[www.prn.org/images/prn\\_nb\\_cntnt\\_images/models/hcv\\_model\\_q60.jpg](http://www.prn.org/images/prn_nb_cntnt_images/models/hcv_model_q60.jpg).  
 Acesso em: 06.12.2004.
- PÖNNIGHAUS, J.M.; MWANJASI, L.J.; FINE, P.E.M.; SHAW, M.A.; TURNER, A.C.; OXBORROW, S.M.; LUCAS, S.B.; JENKINS, P.A.; STERNE, J.A.C.; BLISS, L. Is HIV Infection a Risk Factor for Leprosy? **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, 59(2), p.221-228, 1991.
- PROIETTI, F.A.; LIMA MARTINS, M.V.C.; PASSOS, V.M.A.; BRENER S.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. HTLV I/II Seropositivity Among Eligible Blood Donors from Minas Gerais State, Brazil. **Vox Sanguinis**, 67, p.77, 1994.
- REES, R.J.W. The Microbiology of Leprosy. **Leprosy Medicine in The Tropics**, Cap.3, p.31-52, 1985.

- RENAUDINEAU, Y.; MANE, I.; RAPHENON, G.; NIANG, M.N.; CARTEL, J.L.; PERRAUT, R. Prevalence of Antibodies to hepatitis C among recently treated leprosy patients in Senegal parallels those in normal populations. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, 64(4), p.453-455, 1996.
- RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity: A five group system. **International Journal of Leprosy**, v. 34, p.255-273, 1966.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Immunology, 2nd ed. C.V. Mosby Company, St.Louis.2002.
- ROSA, H.; COSTA, A. P.; FERRAZ, M.L.; PEDROZA, S.C.; ANDRADE, A.L.; MARTELLI, C.M.; ZICKER, F. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goian central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; 34(5), p.421-426, 1992.
- ROSA, H.; MARTINS, R.; VANDERBORGHT, B. Short Report: Association Between Leprosy and Hepatitis C Infection; a Survey in a Region of Central Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** 55(1), p.22-23, 1996.
- SAHA K.; DUTTA, R.N. Subtypes of Australia Antigen in Persistent Austrália antigenemia and Sporadic Hepatitis Among Patients With Lepromatous Leprosy and Their Segregated Children With No Apparent Clinical Illness. **International Journal of Leprosy**, 45(1), p.38-48, 1977.
- SALZANO, F.M.; BLUMBERG, B.S. The Austrália Antigen in Brazilian Healthy Persons and in Leprosy and Leukaemia Patients. **Journal of Clinical Pathology**, 23, p. 39-42, 1970.
- SARNO, E.N.; AZULAY, D.R.; VIEIRA, L.M.M.; QUADRA, A.A.; BARBOSA, I.V.; AZULAY, R.D. Prevalência do Antígeno Austrália (HbsAg) em Pacientes Hansenianos. **Revista da Associação de Medicina do Brasil**, 26(12), 1980.
- SEGURADO, A.A.C.; MALAQUE, C.M.S.; SUMITA, L.M.; PANNUTI, C.S.; LAL, R.B. Laboratory Characterization of Human T Cell Lymphotropic Virus Types 1 (HTLV-1) and 2 (HTLV-2) Infections in Blood Donors from Sao Paulo, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 57(2),p.142-148, 1997.
- SERJEANTSON, S.; WOODFIELD, D.G. Immune Response of Leprosy Patients to Hepatitis B Virus. **American Journal of Epidemiology**, 107 (4), p.321-327, 1978.
- SERPA, S.S. Hanseníase I. Disponível em [http://www.students.com.br/artigo\\_conteudo.asp?mnu=3&regid=55](http://www.students.com.br/artigo_conteudo.asp?mnu=3&regid=55). Acesso em: 24/03/2004.
- STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; 34(1),p.69-82, 2001.

- STRICKLAND, N.H. The Influence of Immunosuppression and Immunodeficiency on Infections with Leprosy and Tuberculosis. **International Journal of Leprosy**; 53(1), p.86-100, 1985.
- TALHARI, S.; NEVES, R.G. **Hanseníase**. Gráfica Tropical, Manaus, 1997.
- TEKLE-HAIMANOT, R.; FROMMEL, D.; TADESSE, T.; VERDIER, M.; ABEBE, M.; DENIS, F. A Survey of HTLV-I and HIVs in Ethiopian Leprosy Patients. **AIDS**; 5(1), p.108-110, 1991.
- THE OHIO STATE UNIVERSITY. Disponível em <http://www.researchenews.osu.edu/archive/htlvil2pics.htm>. Acesso em: 06/12/2004.
- UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES. Department of Epidemiology. Disponível em: [http://www.ph.ucla.edu/epi/seais/hiv\\_global\\_seasia.html](http://www.ph.ucla.edu/epi/seais/hiv_global_seasia.html). Acesso em 06.12.2004.
- VERDIER, M.; DENIS, F. SANGARE, A.; LÉONARD, G.; SASSOU-GUESSEAU, E.; GAYE, A.; ALQUBATI, Y.; REY, J.L.; N'GAPORO, I.; DOUA, F.; HUGON, J. Antibodies to Human T Lymphotropic Virus Type I in Patients With Leprosy in Tropical Areas. **The Journal of Infectious Diseases**, 161, p.1309-1310, 1990.
- VOLINN, I.J. Issues of Definitions and Their Implications Aids and Leprosy. **Social Sciences and Medicine**; 29(10), p.1157-1162, 1989.
- VRIELINK, H.; REESINK, H.W. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. **Transfusion Medicine Reviews**, 18(1), p.46-57, 2004.
- WALLACH, D.; COTTENOT, F.; BACH, M.A. Imbalances in T cell subpopulations in lepromatous leprosy. **International Journal of Leprosy**, 50(3), p. 282-290, 1982.
- WANDERLEY, R.R.; GOUVEIA, M.S.; SALES, M.N.A.; ARAÚJO SOBRINHO, J. Aids e Hansen. **Jornal Brasileiro de Aids**, 3(3), p.39-41, 2002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leprosy Elimination Project – Status Report 2003/Draft**/Geneva 2004.
- YVONNET, B.; VINCELOT, P.; MILLAN, J.; LESAGE, G.; DENIS, F.; LANGUILLON, J.; MBOUP, S.; COURSAGET, P.; DIOP MAR, I.; CHIRON, J.P. Hepatitis B Virus Infection in Lepromatous and Tuberculoid Patients from Senegal. **Acta Leprologica**, 7(1), p. 63-66, 1989.
- ZYNGIER, F.R.; COSTA, F.G.; ZILBERMAN, S.D.; GREY, P.S.S.; LEMME, A.C.; GAZE, R.; PEREIRA, A. Prevalence of HBsAg in a Brazilian Leprosarium. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 73(5), p.599, 1979.

**APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**





## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

- a) Você tem tipo de doença denominado de HANSENÍASE : e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “AVALIAÇÃO DE MECANISMOS DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA NAS FORMAS TUBERCULÓIDE E LEPROMATOSA DA HANSENÍASE”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina , e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é analisar mecanismos de defesa do organismo contra a doença.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames na pele, e no sangue, além de consulta médica.
- d) Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados a coleta de sangue, no entanto, como paciente este procedimento já deve ser realizado normalmente, não sendo exclusivamente necessário para a pesquisa.
- e) Não há riscos que envolvam os procedimentos a que você será submetido.
- f) Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento e tratamento, e os exames referentes a esta pesquisa serão coletados somente em algumas consultas.
- g) Contudo os benefícios esperados são: continuidade no seu tratamento no ambulatório do Hospital, além de você estar colaborando para novas descobertas nesta doença.
- h) A farmacêutica - bioquímica poderá ser contatada no Serviço de Hemoterapia no telefone 360-1800, Ramal 6266, todos os dias e o Dr. Jesus R. Santamaría no mesmo número, Ramal 6299.
- i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- j) Neste estudo será utilizado um grupo controle, ou seja, indivíduos não portadores da doença.

k) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

l) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos e profissionais de saúde que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

m) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa ( exames) não são da responsabilidade do paciente.

n) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.

o) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente Ou responsável legal \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do pesquisador \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO PADRÃO APLICADO AOS PACIENTES**

Paciente: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_

1 - Possui algum parente com Hanseníase?

( ) Sim. Parentesco: \_\_\_\_\_ ( ) Não

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2 - Entrou em contato com algumas das doenças abaixo?

( ) Sífilis	( ) Hepatite C	( ) Outras
( ) Doença de Chagas	( ) AIDS	qual? _____
( ) Hepatite B	( ) vírus chamado HTLV	

3 - Possui algum familiar com:

( ) Sífilis	( ) Hepatite C	( ) Outras
( ) Doença de Chagas	( ) AIDS	qual? _____
( ) Hepatite B	( ) vírus chamado HTLV	

4 – Teve outra doença em que precisou de atendimento médico nos últimos dois anos?

( ) Sim. Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não

5 – Já recebeu transfusão sanguínea ?

( ) Sim ( ) Não

6 – Qual seu rendimento mensal ou de sua família? (em reais ou salários mínimos)?

\_\_\_\_\_ reais ou \_\_\_\_\_ salários mínimos

**APÊNDICE 3 – DADOS DEMOGRÁFICOS, SOCIOEPIDEMIOLÓGICOS E  
CLÍNICOS DOS PACIENTES HANSENIANOS E CONTROLES**

**CODIFICAÇÕES:**

Para “SEXO”:

- 1 = masculino
- 2 = feminino

Para “ASSIST”:

- 0 = não se aplica
- 1 = ambulatorial
- 2 = internado

Para “DOENÇA”:

- 0 = não se aplica
- 1 = virchowiana
- 2 = dimorfa
- 3 = tuberculóide
- 4 = indeterminada
- 5 = não especificada

Para “HBV”, “HIV1+2”, “HCV” e “HTLV I+II”:

- 1 = ausente
- 2 = presente

N	COD1	COD2	IDADE	SEXO	ASSIST	DOENÇA	HBV	HIV1+2	HCV	HTLV I+II
1	001	HAN	27	1	1	5	1	1	1	1
2	002	HAN	68	1	1	2	1	1	1	1
3	003	HAN	34	2	1	1	1	1	1	1
4	004	HAN	41	2	1	2	1	2	1	1
5	005	HAN	26	2	1	1	1	1	1	1
6	006	HAN	40	2	1	1	2	1	1	1
7	007	HAN	52	1	1	3	1	1	1	1
8	008	HAN	41	1	1	2	2	1	1	1
9	009	HAN	58	1	1	1	1	1	1	1
10	010	HAN	28	2	1	3	1	1	1	1
11	011	HAN	50	2	1	3	1	1	1	1
12	012	HAN	47	1	1	2	2	1	1	1
13	013	HAN	30	2	1	1	1	1	1	1
14	014	HAN	31	1	1	2	2	1	1	1
15	015	HAN	51	2	1	2	1	1	1	1
16	016	HAN	54	1	1	1	1	1	1	1
17	018	HAN	22	1	1	2	1	1	1	1
18	019	HAN	45	1	1	2	1	1	1	1
19	020	HAN	65	1	1	1	1	1	1	1
20	021	HAN	27	1	1	1	1	1	1	1
21	022	HAN	34	2	1	1	1	1	1	1
22	023	HAN	36	1	1	2	1	1	1	1
23	024	HAN	69	1	2	1	2	1	1	1
24	025	HAN	59	1	2	5	1	1	1	1
25	026	HAN	56	1	2	1	1	1	1	1
26	027	HAN	36	1	2	1	1	1	1	1
27	028	HAN	60	1	2	1	2	1	1	1
28	029	HAN	40	1	2	1	2	1	1	1
29	030	HAN	66	1	2	1	2	1	2	1
30	031	HAN	70	1	2	5	2	1	1	1
31	032	HAN	47	1	2	1	2	1	1	1
32	033	HAN	69	1	2	1	2	1	1	1
33	034	HAN	72	1	2	5	2	1	1	1
34	035	HAN	62	1	2	1	2	1	1	1
35	036	HAN	56	1	2	1	2	1	1	1
36	037	HAN	60	1	2	1	2	1	1	1
37	038	HAN	72	1	2	1	2	1	1	1
38	039	HAN	73	1	2	1	1	1	1	1
39	040	HAN	45	1	2	5	2	1	1	1
40	041	HAN	94	2	2	1	2	1	1	1
41	042	HAN	68	2	2	1	1	1	1	1
42	043	HAN	67	2	2	4	2	1	1	1
43	044	HAN	61	2	2	1	2	1	1	1
44	045	HAN	60	2	2	1	2	1	1	1
45	046	HAN	69	2	2	1	2	1	1	1
46	047	HAN	68	2	2	1	1	1	1	1
47	048	HAN	52	2	2	1	1	1	1	1
48	049	HAN	65	2	2	1	2	1	1	1
49	050	HAN	65	2	2	1	2	1	1	1
50	051	HAN	73	2	2	1	1	1	1	1
51	052	HAN	87	2	2	1	2	1	1	1
52	053	HAN	51	2	2	1	2	1	2	1
53	054	HAN	63	1	2	1	1	1	1	1
54	055	HAN	72	1	2	5	1	1	1	1

55	056	HAN	80	1	2	1	2	1	1	1
56	057	HAN	74	1	2	1	2	1	1	1
57	058	HAN	81	2	2	1	2	1	2	1
58	059	HAN	74	2	2	1	2	1	2	1
59	060	HAN	61	2	2	4	2	1	1	1
60	061	HAN	76	2	2	5	1	1	1	1
61	062	HAN	57	2	2	5	1	1	1	1
62	063	HAN	52	2	2	1	2	1	1	1
63	064	HAN	70	1	2	3	1	1	1	1
64	065	HAN	82	1	2	5	1	1	1	1
65	066	HAN	67	1	2	2	2	1	1	1
66	067	HAN	61	1	2	1	1	1	1	1
67	068	HAN	71	1	2	1	1	1	1	1
68	069	HAN	60	1	2	1	1	1	1	1
69	070	HAN	64	1	2	1	2	1	1	1
70	071	HAN	90	1	2	1	2	1	2	1
71	072	HAN	40	1	2	1	2	1	1	1
72	073	HAN	67	1	2	1	2	1	1	1
73	074	HAN	45	1	2	1	2	1	1	1
74	075	HAN	51	1	2	4	1	1	1	1
75	076	HAN	74	1	2	1	2	1	1	1
76	077	HAN	61	1	2	5	1	1	1	1
77	078	HAN	58	1	2	1	1	1	1	1
78	079	HAN	43	1	2	1	1	1	1	1
79	080	HAN	86	1	2	1	2	1	1	1
80	081	HAN	70	2	1	1	2	1	1	1
81	082	HAN	59	1	1	1	2	1	1	1
82	083	HAN	73	1	1	1	2	1	1	1
83	084	HAN	58	1	1	1	2	1	1	1
84	085	HAN	81	1	1	1	2	1	1	1
85	086	HAN	57	2	1	3	1	1	1	1
86	087	HAN	62	1	1	3	1	1	1	1
87	088	HAN	73	2	2	5	2	1	1	1
88	089	HAN	73	2	1	1	1	1	1	1
89	090	HAN	48	2	1	4	1	1	1	1
90	091	HAN	68	1	1	1	2	1	2	1
91	092	HAN	59	1	2	1	1	1	1	1
92	093	HAN	58	1	2	1	1	1	1	1
93	094	HAN	57	1	2	1	2	1	2	1
94	095	HAN	42	2	1	3	2	1	1	1
95	096	HAN	45	1	1	1	1	1	1	1
96	097	HAN	42	1	1	1	2	1	1	1
97	098	HAN	27	2	1	1	1	1	1	1
98	099	HAN	45	2	1	1	1	1	1	1
99	100	HAN	42	1	1	1	2	1	1	1
100	101	HAN	50	1	1	2	1	1	1	1
101	102	HAN	68	2	1	1	1	1	1	1
102	103	HAN	61	2	1	3	1	1	1	1
103	104	HAN	28	1	1	2	1	1	1	1
104	105	HAN	75	1	1	2	1	1	1	1
105	106	HAN	71	2	1	2	1	1	1	1
106	107	HAN	62	1	1	2	2	1	1	1
107	108	HAN	43	1	1	1	1	1	1	1
108	109	HAN	57	2	1	2	1	1	1	1
109	110	HAN	64	1	1	1	1	1	1	1



110	111	HAN	27	1	1	5	1	1	1	1
111	112	HAN	61	1	1	1	1	1	1	1
112	113	HAN	24	1	1	1	1	1	1	1
113	114	HAN	42	1	1	2	2	1	1	1
114	115	HAN	42	1	1	1	2	1	1	1
115	116	HAN	30	1	1	1	2	1	1	1
116	117	HAN	28	2	1	2	1	1	1	1
117	118	HAN	63	1	1	1	2	1	1	1
118	119	HAN	42	1	1	2	1	1	1	1
119	120	HAN	61	1	1	1	2	1	1	1
120	121	HAN	50	1	1	1	1	1	1	1
121	122	HAN	34	2	1	1	2	1	1	1
122	123	HAN	49	2	1	2	2	1	1	1
123	124	HAN	36	1	1	2	1	1	1	1
124	125	HAN	43	2	1	1	1	1	1	1
125	126	HAN	38	1	1	1	1	1	1	1
126	127	HAN	63	1	1	1	2	1	1	1
127	128	HAN	73	1	1	2	1	1	1	1
128	129	HAN	41	2	1	1	1	1	1	1
129	130	HAN	58	1	1	1	1	1	1	1
130	131	HAN	50	2	1	4	1	1	1	1
131	132	HAN	56	1	1	1	1	1	1	1
132	133	HAN	29	2	1	5	2	1	1	1
133	134	HAN	63	1	1	5	2	1	1	1
134	135	HAN	32	1	1	1	1	1	1	1
135	136	HAN	66	2	1	2	1	1	1	1
136	137	HAN	58	2	1	2	1	1	1	1
137	138	HAN	42	1	1	1	2	1	1	1
138	139	HAN	54	2	1	3	1	1	1	1
139	140	HAN	31	1	1	1	1	1	1	1
140	141	HAN	52	1	1	1	1	1	1	1
141	142	HAN	19	2	1	3	1	1	1	1
142	143	HAN	30	2	1	5	1	1	1	1
143	144	HAN	53	1	1	1	1	1	1	1
144	145	HAN	67	1	1	5	1	1	1	1
145	146	HAN	69	2	1	5	2	1	1	1
146	147	HAN	56	1	1	1	1	1	1	1
147	148	HAN	35	1	1	2	2	1	1	1
148	149	HAN	53	1	1	1	1	1	1	1
149	150	HAN	57	2	1	1	1	1	1	1
150	151	HAN	77	2	1	1	2	1	1	1
151	152	HAN	20	2	1	1	1	1	1	1
152	154	HAN	45	1	1	1	1	1	1	1
153	155	HAN	47	1	1	3	1	1	1	1
154	156	HAN	34	1	1	1	1	1	1	1
155	157	HAN	38	1	1	1	1	1	1	1
156	158	HAN	63	1	1	2	1	1	1	1
157	159	HAN	58	1	1	1	2	1	1	1
158	160	HAN	48	1	1	1	2	1	1	1
159	161	HAN	66	1	1	1	1	1	1	1
160	162	HAN	64	1	1	2	1	1	1	1
161	163	HAN	35	2	1	4	1	1	1	1
162	164	HAN	45	2	1	4	2	1	1	1
163	165	HAN	31	1	1	5	1	1	1	1
164	166	HAN	33	2	1	1	2	1	1	1

165	167	HAN	41	2	1	3	1	1	1	1
166	168	HAN	48	1	1	1	2	1	1	1
167	169	HAN	41	2	1	1	1	1	1	1
168	170	HAN	34	2	1	1	2	1	1	1
169	171	HAN	29	2	1	1	1	1	1	1
170	172	HAN	51	2	1	3	1	1	1	1
171	174	HAN	51	2	1	4	1	1	1	1
172	175	HAN	32	2	1	5	1	1	1	1
173	176	HAN	31	1	1	1	1	1	1	1
174	178	HAN	58	1	1	1	1	1	1	1
175	179	HAN	30	2	1	1	1	1	1	1
176	180	HAN	50	1	1	1	1	1	1	1
177	181	HAN	35	2	1	3	1	1	1	1
178	182	HAN	53	1	1	5	2	1	1	1
179	183	HAN	55	1	1	2	2	1	1	1
180	184	HAN	28	1	1	3	1	1	1	1
181	185	HAN	24	2	1	1	1	1	1	1
182	186	HAN	40	1	1	1	1	1	1	1
183	187	HAN	18	1	1	5	1	1	1	1
184	188	HAN	24	2	1	5	2	1	1	1
185	189	HAN	41	2	1	4	2	1	1	1
186	190	HAN	59	1	1	2	1	1	1	1
187	191	HAN	68	1	1	1	1	1	1	1
188	192	HAN	24	1	1	1	1	1	1	1
189	193	HAN	71	1	1	1	2	1	1	1
190	194	HAN	41	2	1	4	2	1	1	1
191	195	HAN	24	2	1	4	1	1	1	1
192	196	HAN	57	1	1	1	1	1	1	1
193	197	HAN	43	2	1	2	1	1	1	1
194	198	HAN	33	2	1	1	1	1	1	1
195	199	HAN	60	1	1	1	2	1	1	1
196	200	HAN	40	1	1	1	1	1	1	1
197	201	HAN	34	1	1	5	1	1	1	1
198	202	HAN	27	2	1	4	1	1	1	1
199	203	HAN	50	2	1	1	1	1	1	1
200	001	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
201	002	CON	44	2	0	0	1	1	1	1
202	003	CON	30	1	0	0	1	1	1	1
203	004	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
204	005	CON	19	1	0	0	1	1	1	1
205	006	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
206	007	CON	37	2	0	0	2	1	1	1
207	008	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
208	009	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
209	010	CON	24	1	0	0	1	1	1	1
210	011	CON	38	1	0	0	1	1	1	1
211	012	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
212	013	CON	22	2	0	0	1	1	1	1
213	014	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
214	015	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
215	016	CON	49	2	0	0	1	1	1	1
216	017	CON	27	2	0	0	1	1	1	1
217	018	CON	28	2	0	0	1	1	1	1
218	019	CON	64	1	0	0	1	1	1	1
219	020	CON	27	2	0	0	1	1	1	1

220	021	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
221	022	CON	38	1	0	0	1	1	1	1
222	023	CON	33	1	0	0	1	1	1	1
223	024	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
224	025	CON	25	2	0	0	1	1	1	1
225	026	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
226	027	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
227	028	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
228	029	CON	44	2	0	0	1	1	1	1
229	030	CON	36	1	0	0	1	1	1	1
230	031	CON	34	2	0	0	1	1	1	1
231	032	CON	22	2	0	0	1	1	1	1
232	033	CON	22	2	0	0	1	1	1	1
233	034	CON	22	2	0	0	1	1	1	1
234	035	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
235	036	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
236	037	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
237	038	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
238	039	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
239	040	CON	22	2	0	0	1	1	1	1
240	041	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
241	042	CON	39	2	0	0	1	1	1	1
242	043	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
243	044	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
244	045	CON	39	2	0	0	1	1	1	1
245	046	CON	37	1	0	0	2	1	1	1
246	047	CON	22	1	0	0	1	1	1	1
247	048	CON	33	1	0	0	1	1	1	1
248	049	CON	23	1	0	0	1	1	1	1
249	050	CON	44	1	0	0	1	1	1	1
250	051	CON	42	1	0	0	1	1	1	1
251	052	CON	20	1	0	0	1	1	1	1
252	053	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
253	054	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
254	055	CON	21	2	0	0	1	1	1	1
255	056	CON	24	1	0	0	1	1	1	1
256	057	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
257	058	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
258	059	CON	43	2	0	0	2	1	1	1
259	060	CON	20	1	0	0	1	1	1	1
260	061	CON	20	1	0	0	1	1	1	1
261	062	CON	22	1	0	0	1	1	1	1
262	063	CON	48	2	0	0	1	1	1	1
263	064	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
264	065	CON	37	2	0	0	1	1	1	1
265	066	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
266	067	CON	19	1	0	0	1	1	1	1
267	068	CON	24	1	0	0	1	1	1	1
268	069	CON	23	2	0	0	1	1	1	1
269	070	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
270	071	CON	19	2	0	0	1	1	1	1
271	072	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
272	073	CON	21	1	0	0	1	1	1	1
273	074	CON	21	1	0	0	1	1	1	1
274	075	CON	23	1	0	0	1	1	1	1

275	076	CON	20	1	0	0	1	1	1	1
276	077	CON	49	2	0	0	1	1	1	1
277	078	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
278	079	CON	35	1	0	0	1	1	1	1
279	080	CON	27	2	0	0	1	1	1	1
280	081	CON	25	2	0	0	1	1	1	1
281	082	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
282	083	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
283	084	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
284	085	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
285	086	CON	23	2	0	0	1	1	1	1
286	087	CON	46	2	0	0	1	1	1	1
287	088	CON	42	1	0	0	1	1	1	1
288	089	CON	46	2	0	0	1	1	1	1
289	090	CON	38	1	0	0	1	1	1	1
290	091	CON	19	2	0	0	1	1	1	1
291	092	CON	35	2	0	0	2	1	1	1
292	093	CON	23	1	0	0	1	1	1	1
293	094	CON	22	2	0	0	1	1	1	1
294	095	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
295	096	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
296	097	CON	34	2	0	0	1	1	1	1
297	098	CON	50	1	0	0	2	1	1	1
298	099	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
299	100	CON	28	1	0	0	1	1	1	1
300	101	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
301	102	CON	29	1	0	0	1	1	1	1
302	103	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
303	104	CON	32	2	0	0	1	1	1	1
304	105	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
305	106	CON	23	2	0	0	1	1	1	1
306	107	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
307	108	CON	33	1	0	0	1	1	1	1
308	109	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
309	110	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
310	111	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
311	112	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
312	113	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
313	114	CON	35	2	0	0	1	1	1	1
314	115	CON	25	2	0	0	1	1	1	1
315	116	CON	46	2	0	0	1	1	1	1
316	117	CON	42	1	0	0	1	1	1	1
317	118	CON	36	1	0	0	1	1	1	1
318	119	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
319	120	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
320	121	CON	21	2	0	0	1	1	1	1
321	122	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
322	123	CON	21	2	0	0	1	1	1	1
323	124	CON	24	2	0	0	1	1	1	1
324	125	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
325	126	CON	38	1	0	0	1	1	1	1
326	127	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
327	128	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
328	129	CON	27	1	0	0	1	1	1	1
329	130	CON	59	1	0	0	2	1	1	1

330	131	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
331	132	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
332	133	CON	21	2	0	0	1	1	1	1
333	134	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
334	135	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
335	136	CON	27	1	0	0	1	1	1	1
336	137	CON	27	1	0	0	1	1	1	1
337	138	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
338	139	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
339	140	CON	35	1	0	0	1	1	1	1
340	141	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
341	142	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
342	143	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
343	144	CON	42	1	0	0	2	1	1	1
344	145	CON	35	1	0	0	1	1	1	1
345	146	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
346	147	CON	21	2	0	0	1	1	1	1
347	148	CON	31	1	0	0	2	1	1	1
348	149	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
349	150	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
350	151	CON	47	1	0	0	1	1	1	1
351	152	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
352	153	CON	20	2	0	0	1	1	1	1
353	154	CON	23	2	0	0	1	1	1	1
354	155	CON	21	2	0	0	1	1	1	1
355	156	CON	45	2	0	0	1	1	1	1
356	157	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
357	158	CON	35	2	0	0	1	1	1	1
358	159	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
359	160	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
360	161	CON	25	2	0	0	1	1	1	1
361	162	CON	29	1	0	0	1	1	1	1
362	163	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
363	164	CON	35	2	0	0	1	1	1	1
364	165	CON	27	2	0	0	1	1	1	1
365	166	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
366	167	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
367	168	CON	36	2	0	0	1	1	1	1
368	169	CON	56	2	0	0	2	1	1	1
369	170	CON	29	2	0	0	1	1	1	1
370	171	CON	32	2	0	0	2	1	1	1
371	172	CON	32	2	0	0	1	1	1	1
372	173	CON	38	2	0	0	1	1	1	1
373	174	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
374	175	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
375	176	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
376	177	CON	33	1	0	0	1	1	1	1
377	178	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
378	179	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
379	180	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
380	181	CON	44	1	0	0	1	1	1	1
381	182	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
382	183	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
383	184	CON	27	1	0	0	1	1	1	1
384	185	CON	48	1	0	0	1	1	1	1

385	186	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
386	187	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
387	188	CON	36	1	0	0	2	1	1	1
388	189	CON	30	1	0	0	1	1	1	1
389	190	CON	36	1	0	0	1	1	1	1
390	191	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
391	192	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
392	193	CON	30	1	0	0	1	1	1	1
393	194	CON	35	2	0	0	1	1	1	1
394	195	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
395	196	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
396	197	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
397	198	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
398	199	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
399	200	CON	30	1	0	0	1	1	1	1
400	201	CON	42	1	0	0	1	1	1	1
401	202	CON	28	2	0	0	1	1	1	1
402	203	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
403	204	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
404	205	CON	35	2	0	0	1	1	1	1
405	206	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
406	207	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
407	208	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
408	209	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
409	210	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
410	211	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
411	212	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
412	213	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
413	214	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
414	215	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
415	216	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
416	217	CON	28	1	0	0	1	1	1	1
417	218	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
418	219	CON	28	2	0	0	1	1	1	1
419	220	CON	27	1	0	0	1	1	1	1
420	221	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
421	222	CON	57	1	0	0	2	1	1	1
422	223	CON	41	1	0	0	1	1	1	1
423	224	CON	35	1	0	0	1	1	1	1
424	225	CON	39	1	0	0	1	1	1	1
425	226	CON	35	1	0	0	1	1	1	1
426	227	CON	28	1	0	0	1	1	1	1
427	228	CON	30	1	0	0	1	1	1	1
428	229	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
429	230	CON	27	2	0	0	1	1	1	1
430	231	CON	36	1	0	0	1	1	1	1
431	232	CON	25	1	0	0	1	1	1	1
432	233	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
433	234	CON	36	1	0	0	1	1	1	1
434	235	CON	38	1	0	0	1	1	1	1
435	236	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
436	237	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
437	238	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
438	239	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
439	240	CON	40	1	0	0	1	1	1	1

440	241	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
441	242	CON	29	1	0	0	1	1	1	1
442	243	CON	26	1	0	0	1	1	1	1
443	244	CON	37	1	0	0	1	1	1	1
444	245	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
445	246	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
446	247	CON	36	1	0	0	1	1	1	1
447	248	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
448	249	CON	28	1	0	0	1	1	1	1
449	250	CON	40	1	0	0	1	1	1	1
450	251	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
451	252	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
452	253	CON	31	1	0	0	1	1	1	1
453	254	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
454	255	CON	34	1	0	0	1	1	1	1
455	256	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
456	257	CON	42	1	0	0	2	1	1	1
457	258	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
458	259	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
459	260	CON	44	1	0	0	1	1	1	1
460	261	CON	43	1	0	0	1	1	1	1
461	262	CON	35	1	0	0	1	1	1	1
462	263	CON	29	2	0	0	1	1	1	1
463	264	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
464	265	CON	32	1	0	0	1	1	1	1
465	268	CON	39	2	0	0	1	1	1	1
466	269	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
467	270	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
468	271	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
469	272	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
470	273	CON	47	1	0	0	1	1	1	1
471	274	CON	39	2	0	0	1	1	1	1
472	275	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
473	276	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
474	277	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
475	278	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
476	279	CON	64	2	0	0	1	1	1	1
477	280	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
478	281	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
479	282	CON	32	2	0	0	1	1	1	1
480	283	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
481	284	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
482	285	CON	58	2	0	0	1	1	1	1
483	286	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
484	287	CON	43	2	0	0	1	1	1	1
485	288	CON	37	2	0	0	1	1	1	1
486	289	CON	34	2	0	0	1	1	1	1
487	290	CON	47	2	0	0	1	1	1	1
488	291	CON	47	1	0	0	1	1	1	1
489	292	CON	28	2	0	0	1	1	1	1
490	293	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
491	294	CON	32	2	0	0	1	1	1	1
492	295	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
493	296	CON	47	2	0	0	1	1	1	1
494	297	CON	26	2	0	0	1	1	1	1

495	298	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
496	299	CON	37	2	0	0	1	1	1	1
497	300	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
498	301	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
499	302	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
500	303	CON	42	2	0	0	1	1	1	1
501	304	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
502	305	CON	39	2	0	0	1	1	1	1
503	306	CON	48	2	0	0	1	1	1	1
504	307	CON	34	2	0	0	1	1	1	1
505	308	CON	34	2	0	0	2	1	1	1
506	309	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
507	310	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
508	311	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
509	312	CON	63	1	0	0	1	1	1	1
510	313	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
511	314	CON	45	2	0	0	1	1	1	1
512	315	CON	34	2	0	0	1	1	1	1
513	316	CON	38	2	0	0	2	1	1	1
514	317	CON	37	2	0	0	1	1	1	1
515	318	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
516	319	CON	34	2	0	0	1	1	1	1
517	320	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
518	321	CON	47	2	0	0	1	1	1	1
519	322	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
520	323	CON	60	2	0	0	1	1	1	1
521	324	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
522	325	CON	37	2	0	0	1	1	1	1
523	326	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
524	327	CON	36	2	0	0	1	1	1	1
525	328	CON	39	2	0	0	1	1	1	1
526	329	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
527	330	CON	42	2	0	0	1	1	1	1
528	331	CON	25	2	0	0	1	1	1	1
529	332	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
530	333	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
531	334	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
532	335	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
533	336	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
534	337	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
535	338	CON	32	2	0	0	1	1	1	1
536	339	CON	36	2	0	0	1	1	1	1
537	340	CON	26	2	0	0	1	1	1	1
538	341	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
539	342	CON	36	2	0	0	1	1	1	1
540	343	CON	30	2	0	0	1	1	1	1
541	344	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
542	345	CON	40	2	0	0	2	1	1	1
543	346	CON	44	2	0	0	1	1	1	1
544	347	CON	32	2	0	0	1	1	1	1
545	348	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
546	349	CON	41	2	0	0	1	1	1	1
547	350	CON	40	2	0	0	1	1	1	1
548	351	CON	36	2	0	0	1	1	1	1
549	352	CON	40	2	0	0	1	1	1	1



550	353	CON	31	2	0	0	1	1	1	1
551	354	CON	28	2	0	0	1	1	1	1
552	355	CON	33	2	0	0	1	1	1	1
553	356	CON	36	2	0	0	1	1	1	1
554	361	CON	47	2	0	0	1	1	1	1
555	362	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
556	371	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
557	377	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
558	382	CON	61	1	0	0	1	1	1	1
559	383	CON	49	2	0	0	1	1	1	1
560	384	CON	54	2	0	0	2	1	1	1
561	386	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
562	387	CON	48	1	0	0	2	1	1	1
563	388	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
564	389	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
565	390	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
566	391	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
567	392	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
568	393	CON	49	2	0	0	1	1	1	1
569	394	CON	50	1	0	0	2	1	1	1
570	395	CON	45	2	0	0	1	1	1	1
571	397	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
572	398	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
573	399	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
574	400	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
575	401	CON	65	2	0	0	1	1	1	1
576	403	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
577	404	CON	53	2	0	0	1	1	1	1
578	405	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
579	406	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
580	407	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
581	408	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
582	410	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
583	412	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
584	413	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
585	414	CON	45	1	0	0	1	1	1	1
586	416	CON	58	2	0	0	1	1	1	1
587	419	CON	49	1	0	0	1	1	1	1
588	420	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
589	421	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
590	422	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
591	423	CON	57	2	0	0	1	1	1	1
592	424	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
593	425	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
594	426	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
595	427	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
596	429	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
597	430	CON	48	1	0	0	1	1	1	1
598	431	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
599	432	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
600	433	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
601	434	CON	57	2	0	0	1	1	1	1
602	435	CON	46	1	0	0	1	1	1	1
603	438	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
604	439	CON	56	1	0	0	1	1	1	1

605	441	CON	70	2	0	0	1	1	1	1
606	443	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
607	444	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
608	449	CON	50	1	0	0	2	1	1	1
609	450	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
610	454	CON	68	2	0	0	2	1	1	1
611	456	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
612	457	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
613	458	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
614	461	CON	69	2	0	0	1	1	1	1
615	464	CON	76	2	0	0	1	1	1	1
616	467	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
617	469	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
618	472	CON	57	2	0	0	1	1	1	1
619	476	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
620	484	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
621	487	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
622	490	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
623	491	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
624	494	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
625	495	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
626	498	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
627	499	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
628	501	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
629	502	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
630	504	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
631	507	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
632	512	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
633	514	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
634	516	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
635	519	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
636	521	CON	57	2	0	0	1	1	1	1
637	522	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
638	523	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
639	525	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
640	526	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
641	527	CON	53	2	0	0	2	1	1	1
642	528	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
643	529	CON	65	2	0	0	1	1	1	1
644	530	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
645	531	CON	56	2	0	0	1	1	1	2
646	532	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
647	536	CON	68	2	0	0	1	1	1	1
648	537	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
649	539	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
650	541	CON	64	2	0	0	2	1	1	1
651	543	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
652	546	CON	55	1	0	0	2	1	1	1
653	547	CON	53	1	0	0	2	1	1	1
654	548	CON	71	1	0	0	2	1	1	1
655	549	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
656	552	CON	58	1	0	0	2	1	1	1
657	553	CON	65	1	0	0	1	1	1	1
658	556	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
659	557	CON	51	1	0	0	1	1	1	1

660	560	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
661	562	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
662	563	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
663	566	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
664	570	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
665	572	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
666	578	CON	63	1	0	0	1	1	1	1
667	579	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
668	581	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
669	583	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
670	585	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
671	586	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
672	587	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
673	590	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
674	591	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
675	593	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
676	594	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
677	595	CON	53	1	0	0	2	1	1	1
678	599	CON	51	1	0	0	2	1	1	1
679	601	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
680	603	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
681	606	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
682	609	CON	56	1	0	0	2	1	1	1
683	612	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
684	613	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
685	620	CON	50	1	0	0	2	1	1	1
686	621	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
687	622	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
688	624	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
689	627	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
690	629	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
691	631	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
692	634	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
693	635	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
694	636	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
695	637	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
696	638	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
697	639	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
698	640	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
699	641	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
700	642	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
701	643	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
702	644	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
703	645	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
704	646	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
705	647	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
706	648	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
707	649	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
708	650	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
709	651	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
710	652	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
711	653	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
712	654	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
713	655	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
714	656	CON	53	1	0	0	1	1	1	1

715	657	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
716	658	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
717	659	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
718	660	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
719	661	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
720	662	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
721	663	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
722	664	CON	51	1	0	0	2	1	1	1
723	665	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
724	666	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
725	667	CON	50	1	0	0	2	1	1	1
726	668	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
727	669	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
728	670	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
729	671	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
730	672	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
731	673	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
732	674	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
733	675	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
734	676	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
735	677	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
736	678	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
737	679	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
738	680	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
739	681	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
740	682	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
741	683	CON	62	1	0	0	1	1	1	1
742	684	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
743	685	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
744	686	CON	61	1	0	0	1	1	1	1
745	687	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
746	688	CON	57	1	0	0	2	1	2	1
747	689	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
748	690	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
749	691	CON	60	1	0	0	1	1	1	1
750	692	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
751	693	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
752	694	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
753	695	CON	63	1	0	0	1	1	1	1
754	696	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
755	697	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
756	698	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
757	699	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
758	700	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
759	701	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
760	702	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
761	703	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
762	704	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
763	705	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
764	706	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
765	707	CON	61	1	0	0	1	1	1	1
766	708	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
767	709	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
768	710	CON	64	1	0	0	1	1	1	1
769	711	CON	53	1	0	0	2	1	1	1

770	712	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
771	713	CON	51	1	0	0	2	1	1	1
772	714	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
773	715	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
774	716	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
775	717	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
776	718	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
777	719	CON	55	1	0	0	1	1	1	1
778	720	CON	65	1	0	0	1	1	1	1
779	721	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
780	722	CON	50	1	0	0	1	1	1	1
781	723	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
782	724	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
783	725	CON	51	1	0	0	2	1	1	1
784	726	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
785	727	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
786	728	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
787	729	CON	53	1	0	0	1	1	1	1
788	730	CON	63	1	0	0	1	1	1	1
789	731	CON	54	1	0	0	1	1	1	1
790	732	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
791	733	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
792	734	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
793	735	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
794	736	CON	64	1	0	0	1	1	1	1
795	737	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
796	738	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
797	739	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
798	740	CON	59	1	0	0	2	1	1	1
799	741	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
800	742	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
801	743	CON	59	1	0	0	1	1	1	1
802	744	CON	55	1	0	0	1	2	1	1
803	745	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
804	746	CON	51	1	0	0	1	1	1	1
805	747	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
806	748	CON	56	1	0	0	2	1	1	1
807	749	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
808	750	CON	56	1	0	0	1	1	1	1
809	751	CON	52	1	0	0	1	1	1	1
810	752	CON	58	1	0	0	1	1	1	1
811	753	CON	57	1	0	0	1	1	1	1
812	754	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
813	755	CON	62	2	0	0	1	1	1	1
814	756	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
815	757	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
816	758	CON	55	2	0	0	2	1	1	1
817	759	CON	58	2	0	0	1	1	1	1
818	760	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
819	761	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
820	762	CON	60	2	0	0	1	1	1	1
821	763	CON	78	2	0	0	1	1	1	1
822	764	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
823	765	CON	61	2	0	0	1	1	1	1
824	766	CON	50	2	0	0	1	1	1	1

825	767	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
826	768	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
827	769	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
828	770	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
829	771	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
830	772	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
831	773	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
832	774	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
833	775	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
834	776	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
835	777	CON	60	2	0	0	1	1	1	1
836	778	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
837	779	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
838	780	CON	58	2	0	0	1	1	1	1
839	781	CON	63	2	0	0	1	1	1	1
840	782	CON	57	2	0	0	1	1	1	1
841	783	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
842	784	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
843	785	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
844	786	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
845	787	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
846	788	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
847	789	CON	53	2	0	0	1	1	1	1
848	790	CON	65	2	0	0	1	1	1	1
849	791	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
850	792	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
851	793	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
852	794	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
853	795	CON	53	2	0	0	1	1	1	1
854	796	CON	53	2	0	0	1	1	1	1
855	797	CON	58	2	0	0	2	1	1	1
856	798	CON	59	2	0	0	1	1	1	1
857	799	CON	53	2	0	0	1	1	1	1
858	800	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
859	801	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
860	802	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
861	803	CON	55	2	0	0	1	1	1	1
862	804	CON	65	2	0	0	1	1	1	1
863	805	CON	50	2	0	0	1	1	1	1
864	806	CON	53	2	0	0	1	1	1	1
865	807	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
866	808	CON	61	2	0	0	1	1	1	1
867	809	CON	55	2	0	0	2	1	1	1
868	810	CON	58	2	0	0	1	1	1	1
869	811	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
870	812	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
871	813	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
872	814	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
873	815	CON	54	2	0	0	1	1	1	1
874	816	CON	51	2	0	0	1	1	1	1
875	817	CON	63	2	0	0	1	1	1	1
876	818	CON	56	2	0	0	1	1	1	1
877	819	CON	58	2	0	0	1	1	1	1
878	820	CON	52	2	0	0	1	1	1	1
879	821	CON	65	2	0	0	2	1	1	1
880	822	CON	56	2	0	0	1	1	1	1

**ANEXO 1 – FICHA DO SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE AGRAVOS DE  
NOTIFICAÇÃO - SINAN**

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

SINAN  
SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO **HANSENÍASE**

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual	2 Data da Notificação
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código
Dados do Caso	5 Agravado <b>HANSENÍASE</b>	Código (CID10) A 3 0 9
	6 Data do Diagnóstico	7 Nome do Paciente
	8 Data de Nascimento	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos
	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado
Dados de Residência	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado	13 Número do Cartão SUS
	14 Nome da mãe	15 Logradouro (rua, avenida,...)
	16 Número	17 Complemento (apto., casa, ...)
	18 Ponto de Referência	19 UF
	20 Município de Residência	Código (IBGE) Distrito
	21 Bairro	Código (IBGE) 22 CEP
	23 (DDD) Telefone	24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado
	25 País (se residente fora do Brasil)	Código
Dados Complementares do Caso		
Ocupação	26 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica	
	27 Nº de Lesões Cutâneas	28 Nº de Troncos Nervosos Acometidos
Dados Clínicos	29 Forma Clínica 1 - I 2 - T 3 - D 4 - V 5 - Não Classificada	30 Avaliação da Incapacidade no Diagnóstico 1 - Grau Zero 2 - Grau I 3 - Grau II 4 - Grau III 5 - Não Avaliado 9 - Ignorado
	31 Classificação Operacional 1 - PB 2 - MB 9 - Ignorado	32 Modo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Transferência do Mesmo Município 3 - Transferência de Outro Município ( mesma UF ) 4 - Transferência de Outro Estado 5 - Transferência de Outro País 6 - Recidiva 7 - Outros Reingressos 9 - Ignorado
Atendimento	33 Modo de Detecção do Caso Novo 1 - Encaminhamento 2 - Demanda Espontânea 3 - Exame de Coletividade 4 - Exame de Contatos 5 - Outros Modos 9 - Ignorado	
	34 Baciloscopia 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 9 - Ignorado	
Tratamento	35 Data do Início do Tratamento	36 Esquema Terapêutico Inicial 1 - PQT/PB/6 doses 2 - PQT/MB/12 doses 3 - PQT/MB/24 doses 4 - ROM 5 - Outros Esq. Alternativos 9 - Ignorado
	37 Número de Contatos Registrados	38 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
Med. Contr.	Observações:	
Investigador	39 Município/Unidade de Saúde	40 Código da Unid. de Saúde
	41 Nome	42 Função
	43 Assinatura	

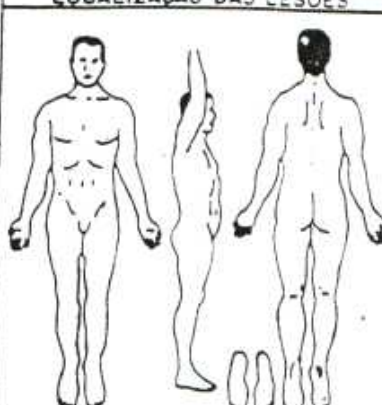
Hanseníase

CENEPI 03.3 06/11/00



OBSERVAÇÃO CLÍNICA: _____			
INÍCIO DA DOENÇA: _____		PRIMEIROS SINTOMAS: _____	

<b>SINTOMATOLOGIA ATUAL: LESÕES CUTÂNEAS E SINTOMAS NEURAIS</b> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>	<b>LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES</b> 
--	--

PESSOAS QUE RESIDEM COM O EXAMINADO			
NOME	PARENTESCO	IDADE	RESULTADO DO EXAME

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA		
RESIDÊNCIAS ANTERIORES	MUNICÍPIO	ESTADO
DO ANO _____ AO ANO DE _____ EM _____		
DO ANO _____ AO ANO DE _____ EM _____		
DO ANO _____ AO ANO DE _____ EM _____		

GRAUS	OLHO			MÃO			PÉ		
	Sinais e/ou sintomas	D	E	Sinais e/ou sintomas	D	E	Sinais e/ou sintomas	D	E
0	Nenhum problema com os olhos devido a hanseníase			Nenhum problema com os mãos devido a hanseníase			Nenhum problema com os pés devido a hanseníase		
1	Diminuição ou perda da sensibilidade			Diminuição ou perda da sensibilidade			Diminuição ou perda da sensibilidade		
2	Lagôftalmo e/ou ectrópio			Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas			Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas		
	Triquiase						Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas		
	Opacidade corneana central			Garras			Garras		
	Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m			Reabsorção			Reabsorção		
				Mão caída			Pé caído		
							Contratura do Tornozelo		

Maior Grau Atribuído 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NA ☐